



Fisiología



14.ª Ed. Manual CTO
de Medicina y Cirugía

NOTA

La medicina es una ciencia sometida a un cambio constante. A medida que la investigación y la experiencia clínica amplían nuestros conocimientos, son necesarios cambios en los tratamientos y la farmacoterapia. Los editores de esta obra han contrastado sus resultados con fuentes consideradas de confianza, en un esfuerzo por proporcionar información completa y general, de acuerdo con los criterios aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, debido a la posibilidad de que existan errores humanos o se produzcan cambios en las ciencias médicas, ni los editores ni cualquier otra fuente implicada en la preparación o la publicación de esta obra garantizan que la información contenida en la misma sea exacta y completa en todos los aspectos, ni son responsables de los errores u omisiones ni de los resultados derivados del empleo de dicha información. Por ello, se recomienda a los lectores que contrasten dicha información con otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, se aconseja revisar el prospecto informativo que acompaña a cada medicamento que deseen administrar, para asegurarse de que no se han producido modificaciones en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para la administración. Esta recomendación resulta fundamental para la prescripción de fármacos nuevos o de uso poco frecuente. También deben consultar al laboratorio para conocer los valores normales.

Las normas ortográficas seguidas en esta obra son las establecidas por la Real Academia Española en la *Ortografía de la lengua española*, publicada en 2010.

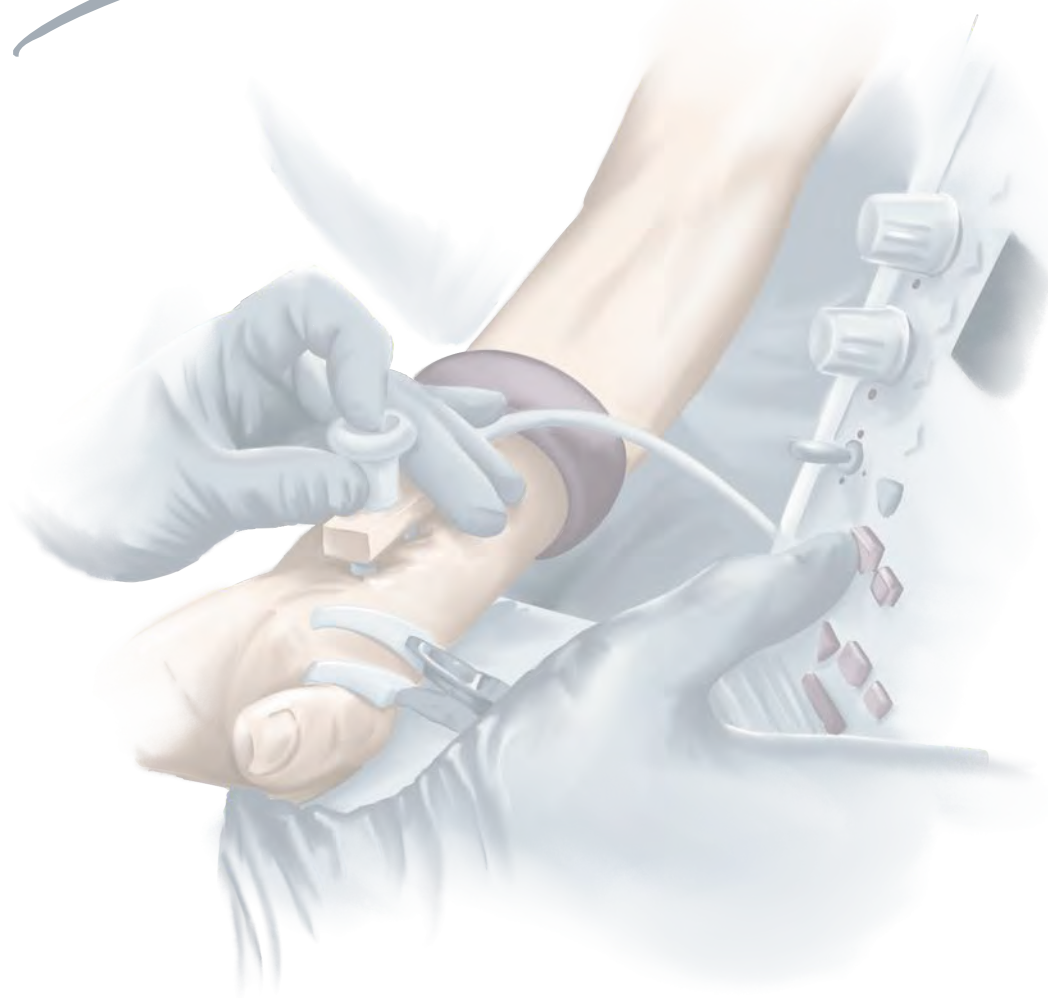
No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, su tratamiento informático, la transmisión de ningún otro formato o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro y otros medios, sin el permiso previo de los titulares del copyright.

© CTO EDITORIAL, S. L. 2024

c/ Albarracín, 34; 28037 Madrid
Teléf.: (0034) 91 782 43 30 - Fax: (0034) 91 782 43 43
E-mail: soporte.multimedia@grupocto.com
Página web: www.grupocto.com

ISBN obra completa: 978-84-19784-60-5
ISBN de Fisiología: 978-84-19784-71-1

Fisiología



Autores

Oswaldo Gabriel Pereira-Resquin Galván
María Amparo Vila Caballer

Director de la obra

Fernando de Teresa Galván

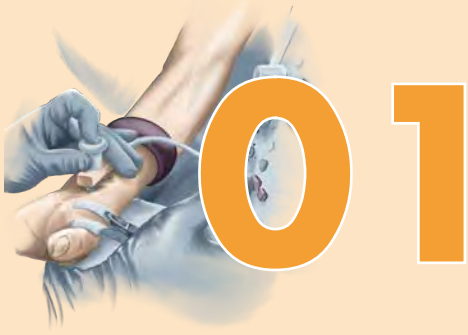


Índice

01. Introducción a la fisiología.....	1	07. Fisiología del aparato respiratorio.....	28
1.1. Homeostasis.....	2	7.1. Introducción.....	29
1.2. La membrana plasmática.....	2	7.2. Ventilación pulmonar.....	29
1.3. Transporte de sustancias a través de las membranas celulares.....	3	7.3. Circulación pulmonar.....	31
02. Potencial de membrana y potencial de acción.....	5	7.4. Intercambio gaseoso.....	31
2.1. Introducción.....	6	7.5. Transporte del oxígeno y dióxido de carbono en la sangre.....	31
2.2. Bases físicas del potencial de membrana en reposo.....	6	7.6. Regulación de la respiración.....	32
2.3. Potencial de acción.....	7	08. Fisiología de la sangre.....	34
2.4. Fibras nerviosas mielinizadas y no mielinizadas.....	8	8.1. Hematopoyesis.....	35
03. Sinapsis.....	10	8.2. Fisiología del hematíe.....	35
3.1. Concepto y tipos de sinapsis.....	11	8.3. Hemostasia.....	38
3.2. Anatomía fisiológica de la sinapsis.....	11	09. Fisiología del sistema gastrointestinal.....	40
3.3. Tipos de receptores.....	12	9.1. Principios generales de la función gastrointestinal.....	41
3.4. Neurotransmisores.....	12	9.2. Funciones motoras y secretoras de los diferentes tramos del tubo digestivo.....	41
3.5. Fenómenos eléctricos sobre la excitación e inhibición neuronal.....	13	9.3. Principios de la digestión y absorción gastrointestinal.....	43
04. Fisiología del músculo.....	14	10. Metabolismo.....	46
4.1. Introducción.....	15	10.1. Introducción.....	47
4.2. Músculo esquelético.....	15	10.2. Metabolismo de los hidratos de carbono.....	47
4.3. Músculo liso.....	18	10.3. Metabolismo de las proteínas.....	48
05. Fisiología del corazón.....	20	10.4. Metabolismo de los lípidos.....	49
5.1. Introducción.....	21	10.5. Tejido adiposo.....	49
5.2. Anatomía e histología del músculo cardíaco.....	21	11. Regulación de la ingesta: obesidad y ayuno.....	51
5.3. Potencial de acción del músculo cardíaco.....	21	11.1. Regulación de la ingesta.....	52
5.4. El ciclo cardíaco.....	23	11.2. Obesidad.....	53
5.5. La función del corazón como bomba.....	23	11.3. Ayuno.....	53
06. Fisiología del sistema circulatorio.....	24	12. Fisiología del sistema nervioso.....	54
6.1. Introducción.....	25	12.1. Sensibilidad.....	55
6.2. Biofísica de la circulación sanguínea.....	25	12.2. Función motora.....	57
6.3. Control local del flujo sanguíneo.....	25	12.3. Funciones intelectuales superiores.....	59
6.4. Presión arterial.....	26	12.4. Sistema límbico, hipotálamo y epítalamo.....	60
6.5. Las venas.....	27	12.5. Sistema nervioso autónomo.....	61



13.	Actividad cerebral. Ondas cerebrales.		15.	Fisiología del embarazo.....	71
	Sueño-vigilia.....	63		15.1. Fecundación e implantación.....	72
	13.1. Ondas cerebrales	64		15.2. Placenta	72
	13.2. Sueño	64		15.3. Modificaciones gravídicas maternas	73
14.	Fisiología de la reproducción.....	66	Bibliografía.....		75
	14.1. Funciones reproductoras masculinas.....	67			
	14.2. Función reproductora femenina.....	68			



Introducción a la fisiología

Orientación MIR

Tema de introducción no muy preguntado, pero que resulta imprescindible para entender la fisiología del sistema nervioso, del músculo esquelético y la fisiología cardíaca.

Preguntas MIR

► MIR 22-23, 31

Conceptos clave

- ⦿ Retroalimentación negativa: el producto tiende a frenar el sistema.
- ⦿ Retroalimentación positiva: el producto tiende a amplificar el sistema.
- ⦿ La membrana plasmática es una bicapa lipídica que impide el paso de sustancias hidrosolubles a su través, pero permite el paso de sustancias liposolubles.
- ⦿ La difusión permite el paso de sustancias siempre a favor de gradiente y sin consumo de energía.
- ⦿ Los sistemas de transporte activo bombean sustancias contra gradiente y requieren de consumo energético.



1.1. Homeostasis

Se entiende por homeostasis el mantenimiento de unas condiciones constantes en el medio interno en un rango que permiten el funcionamiento del cuerpo. El mantenimiento de este equilibrio conlleva salud, mientras que cambios en él causan enfermedad. Para poder mantener la homeostasis es necesaria la existencia de sistemas de control, que pueden actuar a nivel genético, intracelular, intercelular e interorgánico.

- **Feedback negativo (Figura 1.1 y Figura 1.2):** en la mayoría de los sistemas de control existe una autorregulación conocida como retroalimentación o *feedback* negativo. Esto implica que el producto final de la retroalimentación produce una señal negativa sobre el inicio, devolviendo la estabilidad al sistema y reestableciendo la homeostasis. Un ejemplo típico de *feedback* negativo es el sistema de regulación de la presión arterial. Cuando existen cifras altas de tensión arterial, los barorreceptores carotídeos y del cayado aórtico envían descargas al bulbo raquídeo cerebral, quien envía estímulos negativos al corazón y vasos sanguíneos para que disminuya la frecuencia cardíaca y la presión arterial.



Figura 1.1. Condiciones normales en el medio interno. La interacción de dos factores (A y B) tiene como resultado un producto (C).

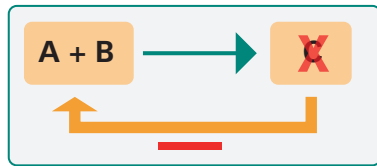


Figura 1.2. Sistema de retroalimentación negativa para el control del medio interno. El producto tiene una regulación a la baja sobre los factores, para disminuir la síntesis de producto.

- **Feedback positivo (Figura 1.3):** en una minoría de situaciones actúa la retroalimentación positiva. El producto final produce una estimulación positiva sobre el inicio del sistema, lo que supone una amplificación de la señal final.

Sin embargo, y dado que la retroalimentación positiva tiende a la inestabilidad, estos sistemas forman parte de un proceso global de retroalimentación negativa. De lo contrario, su perduración en el tiempo acaba formando un círculo vicioso que desequilibra la homeostasis.

Un ejemplo de retroalimentación positiva es el parto: la presión que ejerce el feto sobre el cuello uterino manda señales hacia la musculatura uterina, provocando contracciones cada vez más potentes hasta que sale el feto y deja de ejercer presión sobre el cuello del útero.

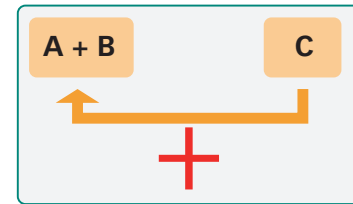


Figura 1.3. Sistema de retroalimentación positiva. El producto tiene una regulación al alza de los factores, lo que aumenta la síntesis de productos.

1.2. La membrana plasmática

La membrana celular o membrana plasmática es una bicapa lipídica que rodea toda la superficie celular y proporciona una barrera que impide el libre movimiento de agua y sustancias hidrosolubles a su través (Figura 1.4)

► MIR 22-23, 31.

Está formada por dos tipos principales de **lípidos**:

- **Fosfolípidos**, que forman una bicapa que expone sus grupos fosfatos (cabeza hidrófila) hacia el citosol y el espacio extracelular y sus colas (dos cadenas de ácidos grasos hidrófobos) hacia el interior.
- **Colesterol**, que controla en gran medida la rigidez de la membrana.

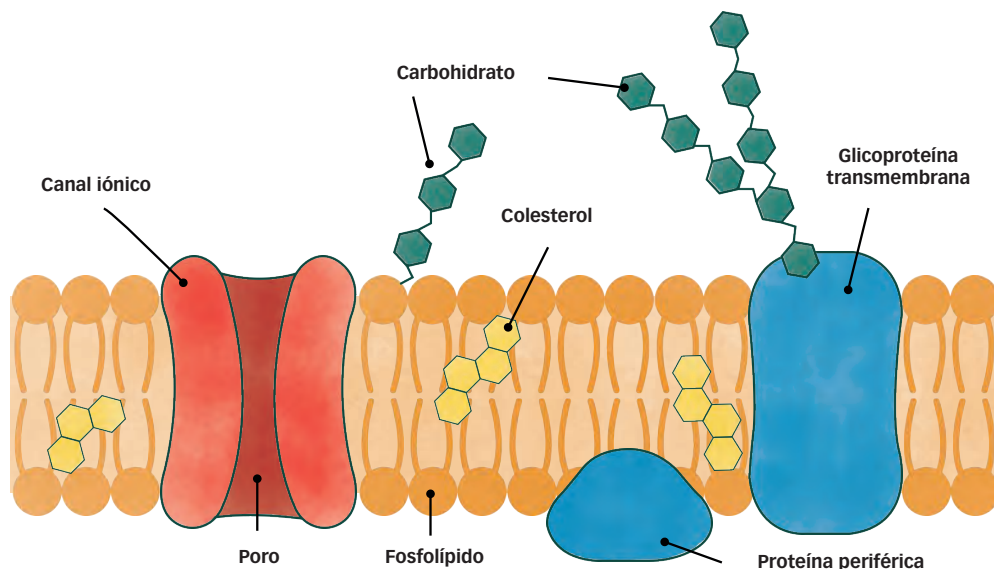


Figura 1.4. Membrana plasmática.



Unidas a esta capa lipídica nos encontraremos con **proteínas de membrana**, que pueden ser de dos tipos:

- **"Integrales o transmembrana"**, que atraviesan la membrana plasmática de punta a punta.
Muchas proteínas integrales componen canales estructurales (o poros) a través de los cuales pueden difundir el agua y sustancias hidrosolubles.
- **"Periféricas"**, que se unen únicamente a una de las superficies de la membrana, no penetrando en todo el espesor.

En su **parte externa**, la membrana plasmática posee un **glucocálix**, un conjunto de hidratos de carbono que se encuentran unidos a las proteínas o a los lípidos y que desempeñan diferentes **funciones**:

- Otorga a la superficie celular una carga negativa.
- Permite la unión entre células.
- Participan como componentes del receptor.
- Participan en reacciones inmunitarias.

Recuerda

- Las sustancias liposolubles, como las hormonas esteroideas, pueden atravesar la membrana plasmática directamente.
- Las sustancias hidrosolubles, como los iones, requieren de la ayuda de proteínas transmembrana.

1.3. Transporte de sustancias a través de las membranas celulares

Las diferentes sustancias pueden atravesar la membrana plasmática a través de dos mecanismos fundamentales (**Figura 1.5**):

Difusión

Hace referencia al movimiento molecular aleatorio de las sustancias a través de la membrana debido al movimiento cinético normal de la materia. Por tanto, se produce siempre a favor de gradiente y sin consumo energético. Dentro de la difusión podemos distinguir:

- **Difusión simple a través de la membrana plasmática** (también llamada difusión simple en sentido estricto): supone el paso directo de sustancias liposolubles a través de la membrana plasmática. La velocidad de difusión será directamente proporcional a su liposolubilidad y a la diferencia de concentración.
- **Difusión simple a través del canal iónico** (algunos autores la llaman difusión facilitada a través de canales iónicos): se produce a través de canales proteicos que van a formar "poros" que permitirán el paso de sustancias hidrófilas (agua, iones, etc.). Estos canales proteicos se caracterizan por:
 - › Ser permeables de manera selectiva a una sustancia (por ejemplo, dejan pasar el sodio, pero no el potasio).
 - › Poderse abrir o cerrarse en respuesta a estímulos eléctricos, químicos o mecánicos.
- **Difusión facilitada a través de proteínas transportadoras** (o difusión facilitada en sentido estricto): consiste en el paso de una sustancia (por ejemplo, glucosa) tras su unión a una región concreta de una proteína transportadora, lo que produce un cambio conformacional en la proteína transportadora liberando la sustancia en el interior de la célula (**Figura 1.4**). Se caracteriza por tener una cinética saturable, es decir la velocidad de difusión se incrementa a medida que aumenta la concentración de la sustancia que difunde hasta que se alcanza una velocidad máxima que no se puede superar.

Recuerda

- Algunos autores consideran la difusión a través de canales iónicos como una variante de la difusión simple al tener una cinética no saturable, mientras que otros la consideran una variante de la difusión facilitada al requerir de proteínas transmembrana.

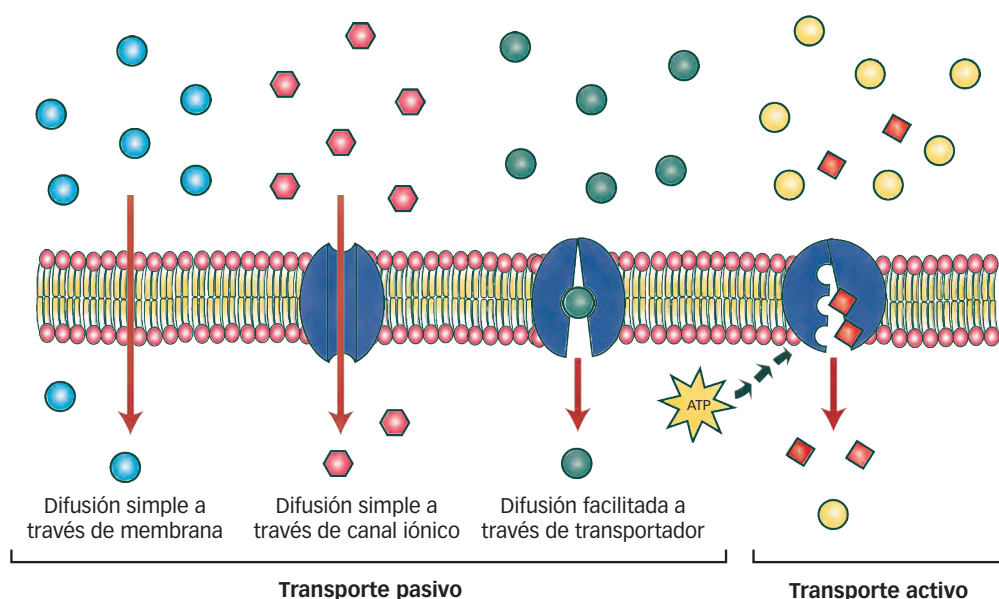


Figura 1.5. Diferentes modalidades de transporte a través de la membrana plasmática.



Conviene recordar que hay una serie de factores que van a influir en la velocidad de la difusión:

- **Diferencia de concentración:** a mayor concentración en el exterior, mayor velocidad de difusión en el interior y viceversa.
- **Efecto del potencial eléctrico:** si una sustancia difusible está ionizada, se verá afectada por los campos eléctricos. Así, una sustancia cargada negativamente tendrá menor tendencia a difundir hacia el interior de una célula que esté cargada negativamente.
- **Efecto de la diferencia de presión:** cuanto mayor sea la presión en un lado, mayor será la difusión hacia el lado opuesto (como por ejemplo ocurre en los capilares glomerulares y la cápsula de Bowman).

Recuerda

- La difusión facilitada a través de proteínas transportadoras tiene una cinética saturable. La difusión a través de canales y la difusión a través de la membrana no.

Transporte activo

Supone el movimiento de sustancias a través de la membrana gracias a la acción de una proteína transportadora, la cual, mediante consumo energético, la bombeará en contra de su gradiente de concentración.

El transporte activo se subdivide en:

- **Transporte activo primario:** la energía procedente del adenosín trifosfato (ATP) es directamente utilizada por la proteína transportadora (Figura 1.6).
- **Transporte activo secundario:** la energía utilizada por el transportador procede de la energía almacenada por la diferencia de concentración iónica creada inicialmente por una bomba de transporte primario. Un ejemplo es la bomba sodio-potasio ATPasa que expulsa el sodio al exterior (transporte primario). A continuación el transportador sodio-glucosa aprovecha la tendencia del sodio a entrar en la célula para introducir glucosa (transporte activo secundario).

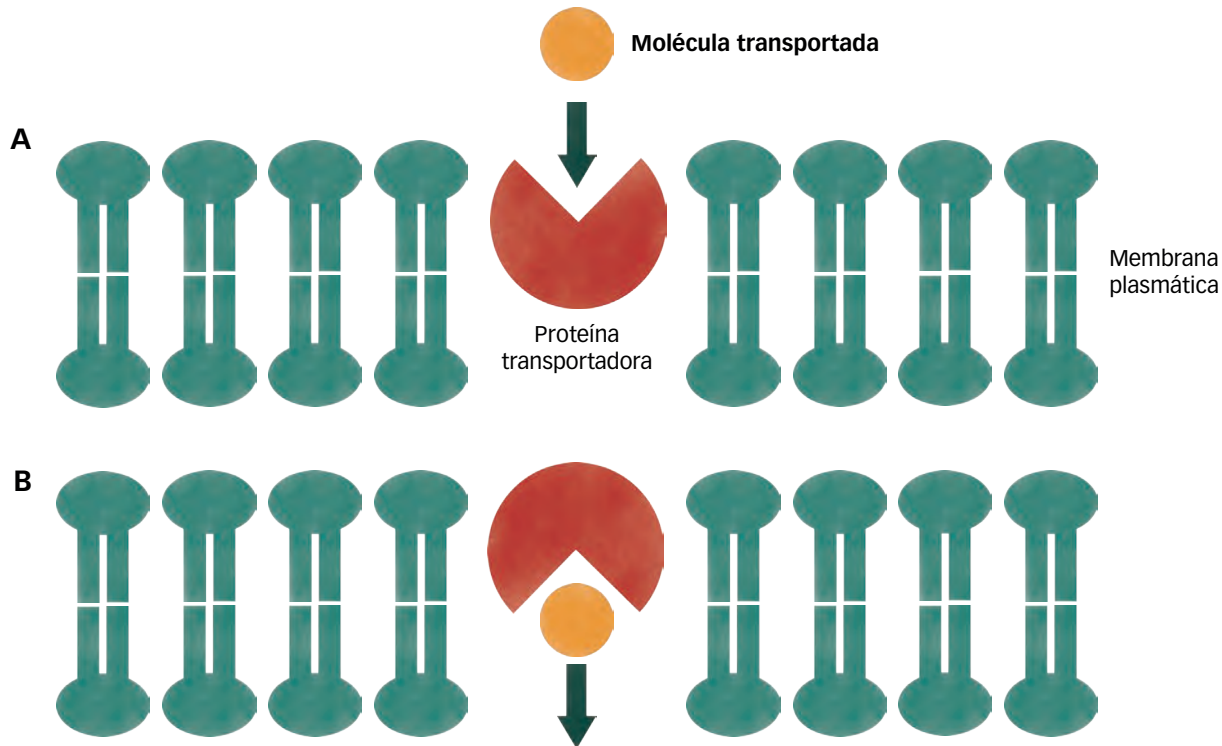


Figura 1.6. Proteína transportadora. En la Figura A se observa cómo la sustancia que debe ser transportada se une a la proteína transportadora. En la Figura B la proteína transportadora sufre un cambio conformacional y libera la sustancia en el interior del citosol celular.



Potencial de membrana y potencial de acción

Orientación MIR

Tema fundamental de la fisiología, imprescindible para entender los temas de fisiología muscular (que han sido preguntados en el MIR y que posiblemente volverá a ocurrir en nuevas convocatorias).

Preguntas MIR

▮ No hay preguntas MIR representativas.

Conceptos clave

- ⦿ Para que un ion pueda contribuir al potencial de membrana tiene que ser permeable a esta.
- ⦿ Despolarización: supone la apertura de canales de sodio voltaje dependiente.
- ⦿ Repolarización: supone la apertura de canales de potasio voltaje dependiente.
- ⦿ La apertura de canales de sodio voltaje dependiente genera una retroalimentación positiva que, a su vez, producirá la apertura de más canales.
- ⦿ Potencial umbral: es el valor del potencial de membrana a partir del cual se abren los canales de sodio voltaje dependiente.
- ⦿ La célula encargada de la mielinización en el sistema nervioso central es el oligodendrocito, mientras que en el sistema nervioso periférico es la célula de Schwann.
- ⦿ La conducción saltatoria ahorra tiempo y energía.



2.1. Introducción

En el tema anterior hemos visto que la difusión permite el paso de una molécula a favor de gradiente químico: desde el lado más concentrado de la membrana hacia el menos concentrado. Además, las moléculas cargadas también pueden moverse a favor de gradiente eléctrico: los iones negativos se moverán hacia el lado más positivo y viceversa.

La fuerza neta que impulsa un soluto cargado a través de la membrana es el resultante de las dos fuerzas: una generada por el gradiente de concentración y otra generada por el voltaje a través de la membrana: gradiente electroquímico.

La mayoría de membranas celulares poseen un voltaje a través de ellas, es decir, existe una diferencia de potencial eléctrico o **potencial de membrana** entre el interior y el exterior de las membranas de prácticamente todas las células del cuerpo.

El lado citoplasmático de la membrana plasmática por lo general presenta un potencial negativo respecto al exterior. Además, algunas células como las neuronas o células musculares son excitables; es decir, son capaces de responder a distintos estímulos, provocando cambios en la permeabilidad de su membrana a distintos iones y, por tanto, en su potencial de membrana que generan señales eléctricas.

2.2. Bases físicas del potencial de membrana en reposo

En la membrana de las células tenemos bombas de transporte activo de iones, como la sodio-potasio ATPasa, que bombea 3 iones de sodio al exterior y dos iones potasio al interior de la célula (**Figura 2.1**).

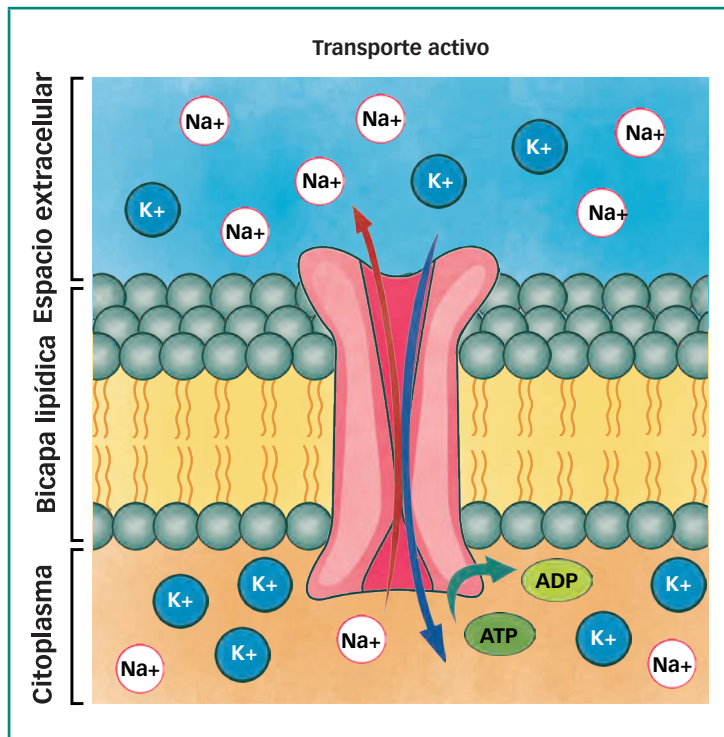


Figura 2.1. Bomba sodio-potasio ATPasa.

Si nos fijamos en el potasio, veremos que la bomba irá progresivamente generando un gradiente de concentraciones (el potasio estará más concentrado dentro de la célula que fuera), lo que genera una corriente de difusión de potasio hacia el exterior de la célula.

Ahora bien, cada ion de potasio que se “pierde” hacia el exterior supone que el interior de la célula tiene una carga positiva menos, es decir, su potencial se va negativizando.

Ese interior más negativo se va a ir oponiendo a la salida de más iones potasio, hasta que llega un momento en que el llamado “potencial de difusión” o, lo que es lo mismo, la diferencia de potencial eléctrico entre el interior (negativo) y el exterior (positivo), se hace lo suficientemente grande como para bloquear la salida adicional de potasio al exterior (a pesar del elevado gradiente de concentración iónica).

Ese nivel del potencial de difusión a través de la membrana que se opone exactamente a la difusión por gradiente de concentración de un ion en particular se denomina **potencial de Nernst** para ese ion.

Por ejemplo, para el potasio es de -94 mV, lo que implica que cuando se alcance dicho valor de potencial el potasio dejará de salir al exterior, a pesar de haber una mayor concentración en el interior.

Sin embargo, debemos tener en cuenta que la bomba sodio-potasio ATPasa crea un gradiente de concentración no solo para el potasio, sino también para el sodio (y este con una tendencia opuesta, es decir, a “entrar” en la célula). También debemos considerar la posible acción de otros iones que presentan gradientes de concentración importantes, como por ejemplo el calcio.

La **ecuación de Goldman** nos permite calcular el potencial de difusión neto de la membrana cuando esta es permeable a varios iones diferentes. Así pues, cuando la membrana es permeable a varios iones el potencial de difusión que se genera depende de:

- La polaridad de la carga eléctrica de cada uno de los iones.
- La permeabilidad de la membrana a cada uno de los iones.
- La diferencia de concentración de los iones a uno y otro lado de la membrana.

Es importante destacar que, si la membrana es impermeable a un ion, dicho ion no participa en la génesis de su potencial de membrana (**Figura 2.2**).

$$\Delta V = -60 \text{ mV} \cdot \log \left[\frac{P_{\text{Na}^+} [\text{Na}^+]_{\text{ext}} + P_{\text{K}^+} [\text{K}^+]_{\text{ext}} + P_{\text{Cl}^-} [\text{Cl}^-]_{\text{int}}}{P_{\text{Na}^+} [\text{Na}^+]_{\text{int}} + P_{\text{K}^+} [\text{K}^+]_{\text{int}} + P_{\text{Cl}^-} [\text{Cl}^-]_{\text{ext}}} \right]$$

Figura 2.2. Ecuación de Goldman para potasio, sodio y cloro. ext: extracelular; int: intracelular; P: permeabilidad.

Recomenda

- Según la ecuación de Goldman, para que un ion pueda influir en el potencial de una célula, la membrana plasmática tiene que ser permeable a dicho ion, es decir, debe tener canales que permitan el paso de ese ion.



Potencial de membrana en reposo de las neuronas

Según lo que hemos visto anteriormente podemos entender los factores que contribuyen al potencial de membrana en reposo de una neurona:

- **Contribución de la bomba sodio-potasio ATPasa:** participa a dos niveles:
 - Genera la diferencia de concentración de sodio y potasio a uno y otro lado de la membrana.
 - Al bombear más iones de sodio al exterior que potasio al interior, da lugar a una pérdida continua de cargas positivas.
- **Potencial de difusión de potasio:** en condiciones de reposo, la neurona es permeable al potasio debido a la existencia de canales de "fuga" de potasio hacia el exterior de la célula.
- **Potencial de difusión del sodio:** en condiciones de reposo, existe una minúscula difusión de iones de sodio al interior de la célula a través de los canales de "fuga" de potasio.

La suma de estos tres factores en una fibra nerviosa grande da un potencial de membrana en reposo de **-90 mV**.

2.3. Potencial de acción

Se denomina potencial de acción a los cambios rápidos del potencial de membrana que se extienden velozmente a lo largo de la membrana de la fibra nerviosa. Dichos cambios de potencial se producirán por **cambios en la permeabilidad** a los diferentes iones.

Al analizar las neuronas de gran tamaño podemos dividir el potencial de acción en las siguientes fases (**Figura 2.3**):

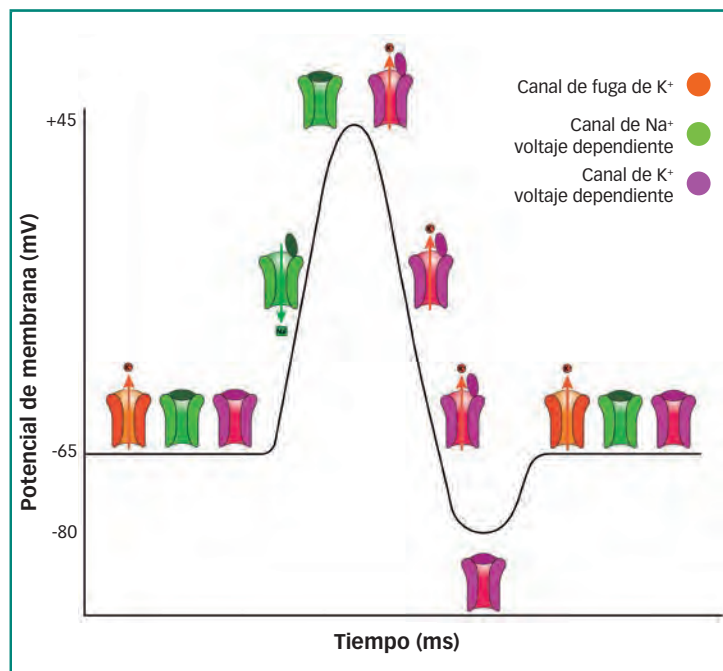


Figura 2.3. Potencial de acción de una neurona. Fíjate en cómo en reposo están abiertos solo los canales de "fuga" de potasio. Al comenzar el potencial de acción, en la fase de despolarización, se abren los canales sodio. En la fase de repolarización se abren los canales potasio voltaje dependiente.

- **Fase de reposo:** la fase de reposo es el potencial de membrana antes del comienzo del potencial de acción. En esta fase se dice que la neurona está polarizada y su potencial de membrana es de **-90 mV**.
- **Fase de despolarización:** en esta fase la membrana se hace súbitamente permeable al sodio debido a la apertura de canales voltaje dependiente, permitiendo la entrada de sodio y haciendo que el potencial de membrana se haga menos negativo e incluso puede hacerse positivo. Este fenómeno se denomina "despolarización".
- **Fase de repolarización:** los canales de sodio comienzan a inactivarse y empiezan a abrirse canales potasio voltaje dependiente. Esto genera una rápida difusión de iones potasio al exterior, lo que vuelve a negativizar el potencial de membrana. Este fenómeno se denomina "repolarización".
- **Fase de vuelta a la normalidad:** una vez que ha finalizado el potencial de acción, será la bomba de sodio-potasio ATPasa la que restablecerá los gradientes iónicos a su situación basal.

Canales voltaje dependiente

Los canales voltaje dependientes pueden ser de sodio o de potasio.

Canales sodio voltaje dependiente

Como comentamos, para la génesis del potencial de acción es necesaria la participación del canal de sodio activado por voltaje. Si analizamos la estructura de dicho canal observamos que tiene una compuerta de activación y una compuerta de inactivación (**Figura 2.4**).

Cuando la neurona está en reposo a **-90 mV**, dicho canal tiene su compuerta de activación cerrada (por lo que los iones de sodio no pueden entrar en la célula) y su compuerta de inactivación abierta.

Cuando el potencial de membrana de la neurona aumenta hasta los **-65 mV** (el llamado "potencial umbral" que luego veremos), la compuerta de activación se abre, permitiendo la entrada de iones de sodio que despolarizan la neurona y que, a su vez, producen la apertura de más canales de sodio voltaje dependiente.

Por otro lado, el mismo voltaje que induce la apertura de la compuerta de activación producirá el cierre de la compuerta de inactivación, aunque lo hará algunas diezmilésimas de segundo más tarde, lo que permite el paso de los iones de sodio antes de cerrarse.

Esta compuerta de inactivación permanecerá cerrada hasta que el potencial de membrana se normalice, lo que impide que los canales de sodio se puedan volver a abrir antes de que se repolarice la célula nerviosa. Este fenómeno dará lugar al llamado "**periodo refractario**".

Canales potasio voltaje dependiente

Su funcionamiento guarda similitudes con los canales de sodio voltaje dependiente. La diferencia más importante a recordar es que su apertura es más lenta cuando la comparamos con los canales de sodio, por lo que los canales de potasio comienzan a abrirse cuando los de sodio se están inactivando.

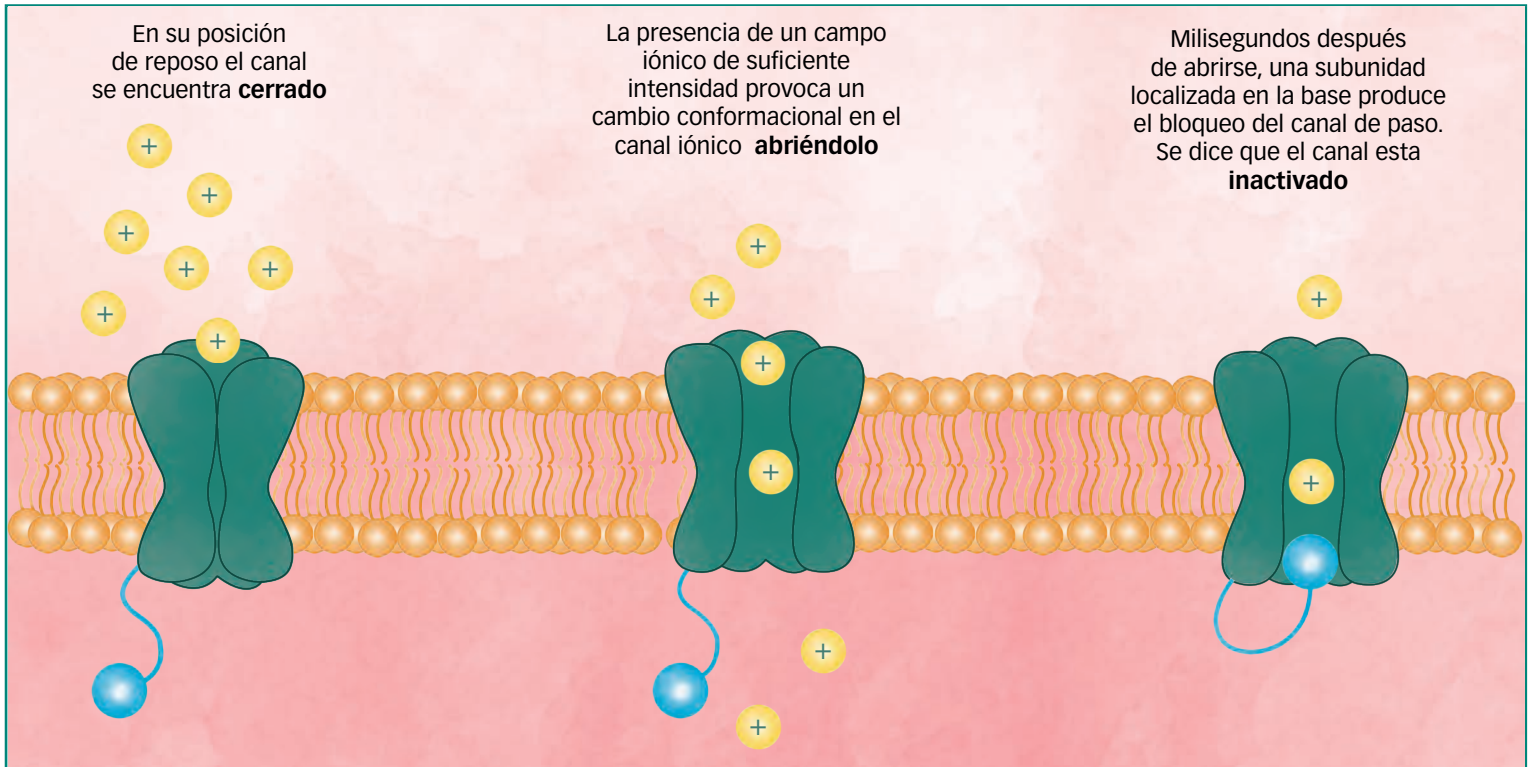


Figura 2.4. Membrana plasmática.

■ Potencial umbral, ley del todo o nada y excitación celular

Potencial umbral: el potencial de acción únicamente se producirá cuando el aumento inicial del potencial de membrana alcance el nivel suficiente para inducir la apertura de los canales de sodio y e iniciar el ciclo de retroalimentación positiva. Ese nivel es el llamado "potencial umbral", y suele ser unos 15-30 mV más positivo que el potencial de membrana en reposo; así, en las grandes fibras nerviosas suele ser de **-65 mV**.

Ley del todo o nada: establece que un potencial de acción únicamente se producirá solo en caso de que la despolarización inicial alcanza el potencial umbral. Si no se alcanza el potencial umbral, no se producirá un potencial de acción (se quedará en el llamado potencial graduado).

Excitación: se denomina excitación al proceso de génesis de un potencial de acción. En líneas generales, cualquier factor que despolarice la membrana hasta alcanzar el potencial umbral (cosa que habitualmente se consigue con la entrada de cationes), desencadenará un potencial de acción. Esta despolarización puede ser iniciada mediante estímulos mecánicos (en los receptores sensitivos), estímulos químicos (en las sinapsis químicas de las neuronas) o estímulos eléctricos (como la sinapsis eléctrica del músculo cardíaco).

■ Propagación del potencial de acción

Una vez que un estímulo ha generado un potencial de acción en un punto concreto de la membrana, lo habitual es que este, a su vez, desencadene un nuevo potencial de acción en las porciones adyacentes de la membrana. De esta manera, el proceso de despolarización "viaja" a lo largo de toda la célula excitable, fenómeno que se conoce como impulso nervioso.

2.4. Fibras nerviosas mielinizadas y no mielinizadas

Los axones de algunas neuronas están rodeados por una cubierta de múltiples capas de lípidos (particularmente ricas en esfingomielina) y proteínas llamada **vaina de mielina**. Esta vaina está constituida por la propia membrana plasmática de las células gliales "enrollada" alrededor del axón (oligodendrocitos en el caso del SNC y células de Schwann en el SNP) y actúa como aislante eléctrico. La vaina de mielina no es continua, sino que existen pequeñas interrupciones a lo largo del axón (**nódulos de Ranvier**) (Figura 2.5 y Figura 2.6). Los nódulos de Ranvier exponen el axón al líquido extracelular y contienen abundantes canales iónicos que se activan cuando llega el impulso nervioso.

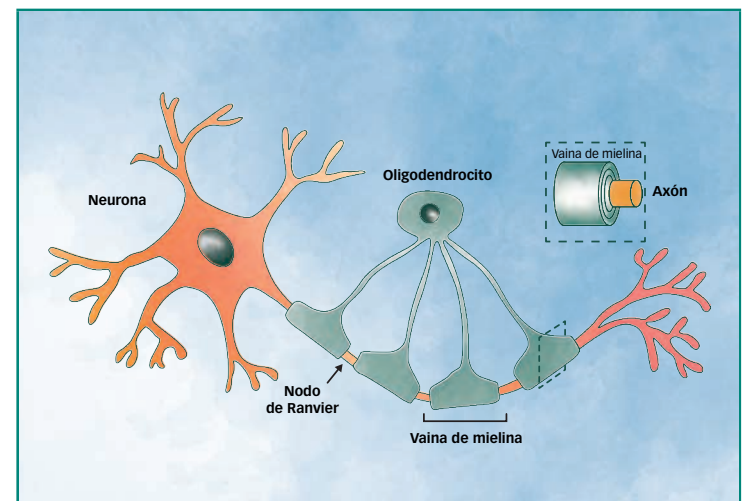


Figura 2.5. Neurona del SNC mielinizada. Observa la vaina de mielina producida por el oligodendrocito.

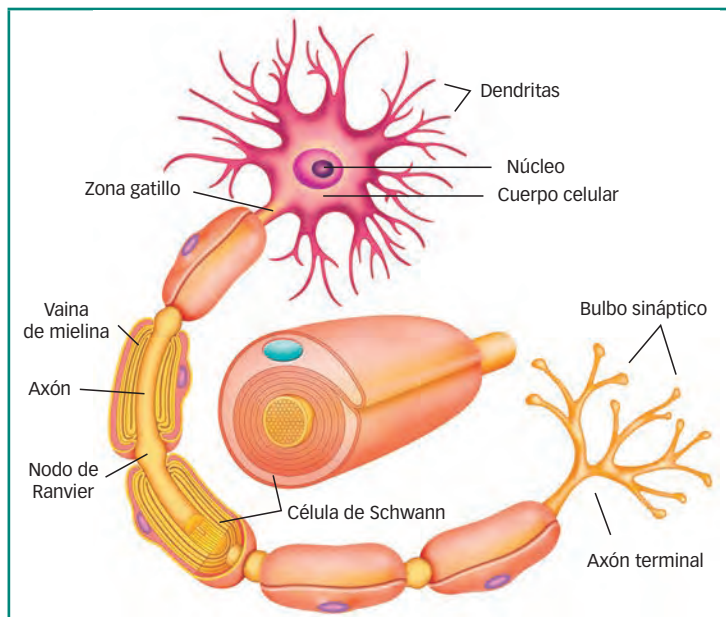


Figura 2.6. Neurona del SNP mielinizada. Observa la vaina de mielina producida por las células de Schwann.

Así pues, en las **fibras mielínicas**, el potencial de acción únicamente se generará en los nódulos de Ranvier y no en las secciones rodeadas por las gruesas vainas. Por lo tanto, el potencial de acción ira “saltando” de nódulo en nódulo, lo que aumenta la velocidad de conducción y reduce el consumo energético (**Figura 2.7**).

Las fibras nerviosas que carecen de vainas de mielina se denominan **fibras amielínicas** y, en un tronco nervioso medio, superan en una proporción de dos a uno a las fibras mielínicas.

Recuerda

- La conducción saltatoria aumenta la velocidad de conducción y reduce el consumo energético.

Clasificación general de las fibras nerviosas

A nivel electrofisiológico las fibras nerviosas se pueden dividir, en función de su velocidad de conducción, en:

- **Fibras nerviosas de tipo A:** corresponden a las fibras nerviosas mielínicas de gran y mediano tamaño. Estas fibras a su vez se subdividen en fibras alfa, beta, gamma y delta.
- **Fibras nerviosas de tipo B:** son fibras mielínicas con un diámetro y una velocidad de conducción menor que las fibras de tipo A. Típicas del sistema nervioso autónomo.
- **Fibras nerviosas de tipo C:** corresponden a pequeñas fibras amielínicas que transmiten impulsos a baja velocidad.

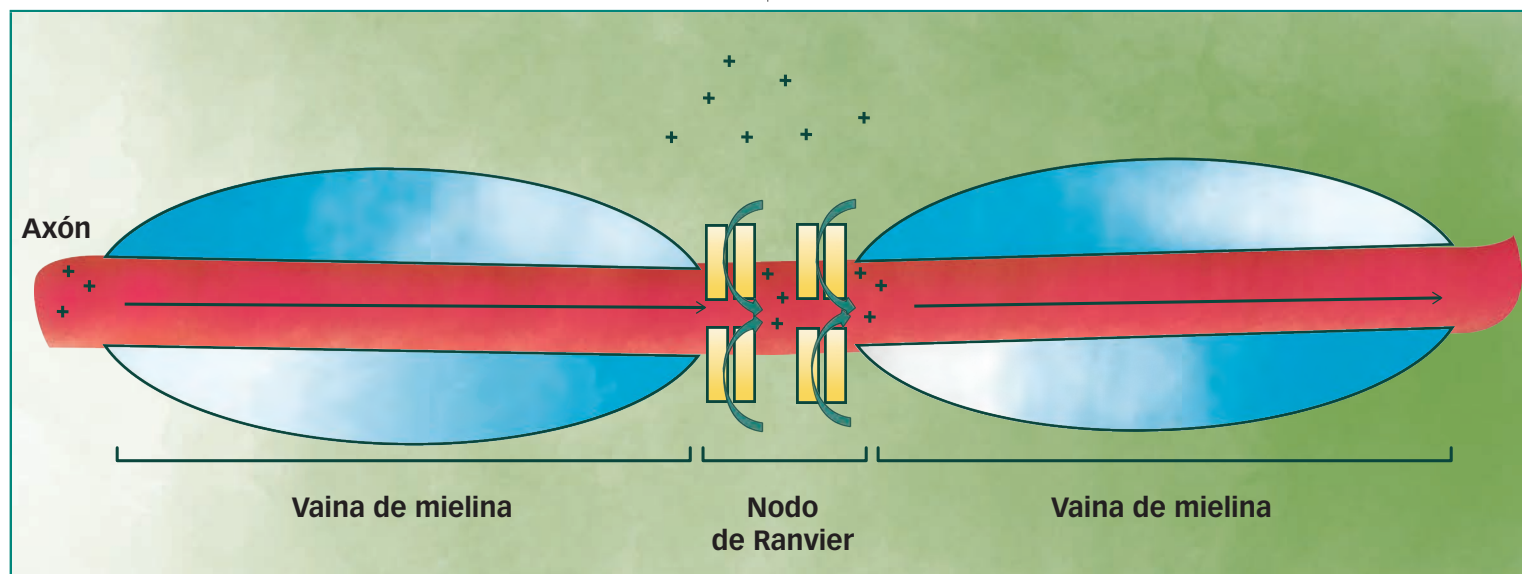


Figura 2.7. Conducción saltatoria.



03 Sinapsis

Orientación MIR

Tema complementario del anterior. Viendo la tendencia de los últimos MIR, es probable que sea preguntado en futuras convocatorias.

Preguntas MIR

■ No hay preguntas MIR representativas.

Conceptos clave

- La sinapsis química se caracteriza por ser unidireccional y existir un retardo sináptico. En las sinapsis eléctricas la transmisión puede ser bidireccional y no existe retardo sináptico.
- Los receptores ionotrópicos suelen inducir cambios rápidos en el potencial de membrana de la neurona. Los receptores metabotrópicos suelen producir cambios a largo plazo.
- Los neurotransmisores de acción rápida y de molécula pequeña se sintetizan en el botón presináptico, mientras que los neuropeptidos son sintetizados en el soma neuronal y viajan hasta el terminal por flujo axoplásmico.



3.1. Concepto y tipos de sinapsis

Se entiende por sinapsis la transmisión de información entre dos neuronas. Esta se puede dividir en dos grandes tipos (Tabla 3.1):

- **Sinapsis química:** son las más frecuentes en el SNC y se caracterizan porque una neurona (presináptica) segrega una sustancia (neurotransmisor) que actúa sobre una segunda neurona (postsináptica) para excitarla, inhibirla o modificar su sensibilidad de algún modo. Se rigen por el principio de unidireccionalidad (de presináptica a postsináptica) que les permite una mayor especificidad en la transmisión de la señal.
- **Sinapsis eléctrica:** son típicas del músculo cardíaco y del músculo liso unitario. En ellas, la presencia de uniones comunicantes (uniones gap) permite el libre movimiento de iones de una célula a otra. Dado que el paso de iones es rápido (sin retardo sináptico) y puede producirse en ambos sentidos (bidireccionalidad), permite una gran coordinación entre células interconectadas.

SINAPSIS QUÍMICA	SINAPSIS ELÉCTRICA
A través de neurotransmisores	A través de uniones comunicantes
Unidireccionales	Bidireccionales
Con retardo sináptico	Sin retardo sináptico
La mayoría de las sinapsis del SNC	Músculo liso unitario, músculo cardíaco

Tabla 3.1. Diferencias entre sinapsis química y sinapsis eléctrica

Recuerda

- En las sinapsis químicas el neurotransmisor requiere de un tiempo para liberarse, difundir y unirse a sus receptores. Esto genera un "retardo sináptico" que no existe en las sinapsis eléctricas.

3.2. Anatomía fisiológica de la sinapsis

En una sinapsis química típica podemos identificar 3 estructuras (Figura 3.1):

- **Terminal o botón presináptico:** extremo final del axón de la neurona presináptica que entra en estrecha relación con las dendritas o con el soma de la neurona postsináptica. En su interior aloja numerosas vesículas que almacenan el neurotransmisor. La llegada de un potencial de acción al terminal presináptico producirá la apertura de canales de calcio, el cual entrará en la célula e inducirá la exocitosis de las vesículas y, por tanto, la liberación del neurotransmisor a la hendidura sináptica.
- **Hendidura sináptica:** es la separación física de 200 a 300 Angstroms que separa a las neuronas pre y postsinápticas.
- **Terminal postsináptica:** sección de la neurona postsináptica en estrecha relación con la neurona presináptica. En su membrana encontramos los receptores del neurotransmisor, los cuales se pueden dividir en dos grupos:
 1. **Los canales iónicos** (receptores ionotrópicos).
 2. **Receptores acoplados a segundos mensajeros** (receptores metabotrópicos). La unión del neurotransmisor a dichos receptores puede modificar el potencial de membrana de la célula y generar un potencial de acción, o generar cambios más profundos como la modificación de la expresión génica.

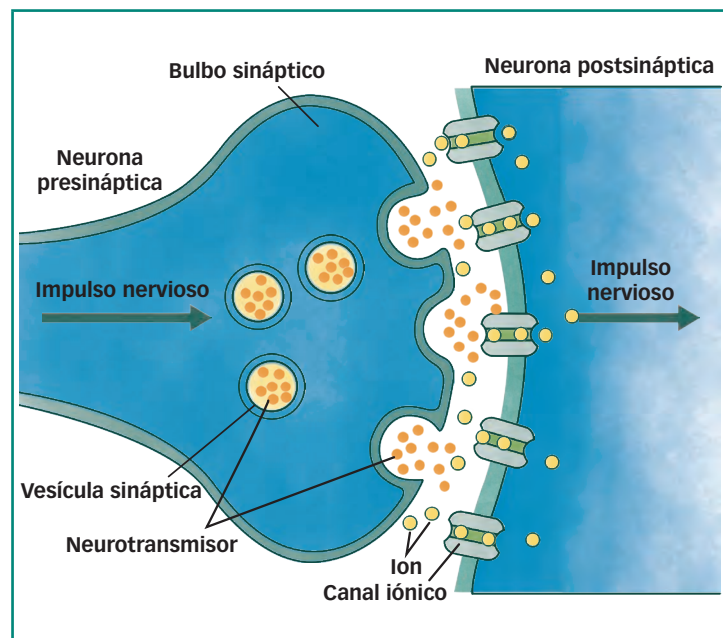


Figura 3.1. Sinapsis química. Observa el botón presináptico con las vesículas de neurotransmisores, la hendidura sináptica con el neurotransmisor liberado y la terminal postsináptica con, en este caso, receptores ionotrópicos

En las sinapsis eléctricas (Figura 3.2) la neurona presináptica y postsináptica están físicamente unidas por las llamadas uniones gap. Dichas uniones están formadas por unas proteínas transmembrana llamadas **conexinas**, las cuales se ensamblan en grupos de seis formando un **conexón**. La alineación de los conexones de dos células adyacentes forma un poro acuoso que conecta los citoplasmas de las dos neuronas permitiendo el paso de los iones (y por lo tanto de la corriente de despolarización) directamente.

Por otro lado, cabe señalar que la permeabilidad de las uniones de tipo gap puede ser modificada mediante diferentes estímulos, como cambios en el pH o aumento de la concentración de calcio entre otros.

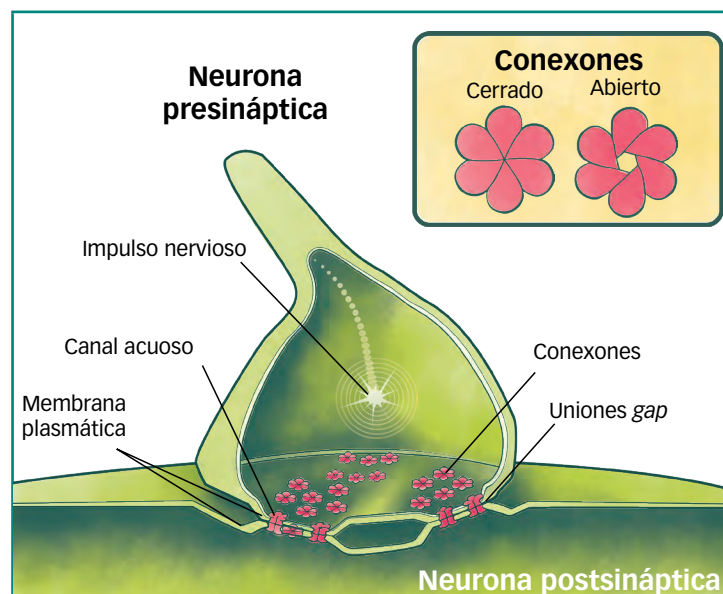


Figura 3.2. Sinapsis eléctrica. Observa cómo en la membrana plasmática las neuronas pre y postsinápticas están comunicadas por uniones gap.



3.3. Tipos de receptores

Como comentamos anteriormente, los receptores postsinápticos se dividen en dos grupos:

- **Receptores ionotrópicos:** son canales iónicos que se abren en respuesta a la unión de un neurotransmisor. En estos receptores, el sitio de unión al neurotransmisor y el canal iónico son componentes de la misma proteína. Una vez abierto, el canal permitirá el paso de un tipo de ion específico a través de la membrana plasmática. La acción de estos receptores es rápida y recortada en el tiempo, y su efecto puede ser excitador (despolariza la membrana) o inhibidor (hiperpolariza la membrana) en función del tipo de canal abierto (**Tabla 3.2**).

TIPO DE CANAL	MOVIMIENTO DE IONES	EFFECTO SOBRE EL POTENCIAL
Sodio	Entrada de sodio	Excitador
Calcio	Entrada de calcio	Excitador
Potasio	Salida de potasio	Inhibidor
Cloro	Entrada de cloro	Inhibidor

Tabla 3.2. Efecto sobre el potencial de acción de los receptores ionotrópicos.

- **Receptores metabotrópicos:** contienen el sitio de unión al neurotransmisor, pero no son canales iónicos en sí mismos. La unión del neurotransmisor a estos receptores induce un sistema de señalización intracelular a través de segundos mensajeros, de los cuales el más habitual es el ligado a proteínas G. Estos segundos mensajeros pueden inducir la apertura de canales iónicos, sintetizar AMP cíclico, activar enzimas intraneuronales o poner en marcha el sistema de transcripción génica. Son receptores en general más lentos, aunque son capaces de inducir cambios a largo plazo de las neuronas (muy útiles en procesos como la memoria).

3.4. Neurotransmisores

Clásicamente, un neurotransmisor debía reunir las siguientes características:

- Ser sintetizado en la neurona presináptica.
- Ser almacenado en la neurona presináptica.
- Ser liberado en la hendidura sináptica en respuesta a un potencial de acción.
- Activar receptores postsinápticos.
- Existencia de un mecanismo bioquímico para finalizar su acción.

NEUROTRANSMISOR	UBICACIONES CARACTERÍSTICAS	TIPO DE EFECTO HABITUAL
Acetilcolina	Células piramidales de la corteza, ganglios basales, motoneuronas, neurona preganglionar del SN autónomo, neurona posganglionar parasimpática, algunas posganglionares simpáticas	Excitador (en ocasiones inhibidor; por ejemplo, corazón)
Noradrenalina	<i>Locus ceruleus</i> , neurona posganglionar SN simpático	Activador
Dopamina	Sustancia negra	Inhibidor
Glicina	Sinapsis médula espinal	Inhibidor
GABA	Médula espinal, cerebelo	Siempre inhibidor
Glutamato	Vías sensitivas	Excitador
Serotonina	Núcleos del rafe	Inhibidor

Tabla 3.4. Características más importantes de los neurotransmisores.

A día de hoy se conocen más de 50 sustancias neurotransmisoras, algunas de las cuales no cumplen dichas características. Los neurotransmisores pueden agruparse en dos grandes grupos (**Tabla 3.3**):

- Transmisores de acción rápida y molécula pequeña.
- Transmisores de acción lenta (neuropéptidos y factores de crecimiento).

TRANSMISORES DE ACCIÓN RÁPIDA Y MOLÉCULA PEQUEÑA	TRANSMISORES DE ACCIÓN LENTA: NEUROPEPTIDOS Y FACTORES DE CRECIMIENTO
Clase I: • Acetilcolina	Hormonas liberadoras hipotalámicas: • Hormona liberadora de tiotropina • Hormona liberadora de hormona luteinizante • Somatostatina
Clase II (aminas): • Noradrenalina • Adrenalina • Dopamina • Serotonina • Histamina	Péptidos hipofisarios: • ACTH • Betaendorfina • Prolactina • Oxitocina, etc.
Clase III (aminoácidos): • Ácido alfa-aminobutírico • Glicina • Glutamato • Aspartato	Péptidos intestinales y encefálicos: • Leucina-encefalina • Sustancia P • Gastrina • Insulina • Factor de crecimiento nervioso
Clase IV: • Óxido nítrico	Otros: • Bradicinina • Calcitonina • Péptido de sueño

Tabla 3.3. Clasificación de los neurotransmisores.

■ Neurotransmisores de acción rápida y molécula pequeña

Sustancias sintetizadas en el citoplasma del propio terminal presináptico y que posteriormente son introducidas en las vesículas de almacenamiento. Generalmente realizan su acción en la neurona postsináptica a través canales iónicos. Tras ser liberados a la hendidura sináptica, sus vesículas de almacenamiento son recaptadas y reutilizadas.

En este grupo se incluye al óxido nítrico, el cual no es formado con antelación ni almacenado, sino que se sintetiza al instante difundiendo a través de la membrana hacia la neurona postsináptica.

En la **Tabla 3.4** se presentan las características más importantes de los neurotransmisores incluidos en este grupo.



Recomenda

- Que un neurotransmisor sea excitador o inhibidor depende del receptor al que se una en la célula postsináptica. Es decir, depende de qué tipo de canal se abra y por ende de si el ion que entra o sale de la célula despolariza o repolariza la membrana plasmática. Por ello, la acetilcolina actuará como excitadora en unos casos, pero como inhibidora en otros.

■ Neuropéptidos

Como su nombre indica son “péptidos” que se sintetizan en los ribosomas del soma neuronal y que viajan hasta el terminal postsináptico gracias a las corrientes axonales. Actúan habitualmente sobre receptores metabotrópicos, por lo que sus acciones son más lentas y duraderas. A diferencia de los neurotransmisores de molécula pequeña, la vesícula que los almacena sufre autólisis y no se reutiliza.

3.5. Fenómenos eléctricos sobre la excitación e inhibición neuronal

Los neurotransmisores tienen la capacidad de abrir canales iónicos y modificar el potencial de membrana de la neurona postsináptica.

- La apertura de canales de sodio y/o calcio produce la entrada de cargas positivas en la célula y su despolarización que, si alcanza el umbral, generará un nuevo potencial de acción. A este ascenso del voltaje por encima del valor de reposo le llamamos **pospotencial excitador** (PPE).
- La apertura de canales de cloro o potasio produce, respectivamente, la entrada de cloro (cargas negativas) o la salida de potasio (cargas positivas). En ambos casos se produce la hiperpolarización, dificultando alcanzar el umbral y disparar un potencial de acción. A este descenso del voltaje por debajo del valor de reposo le llamamos **pospotencial inhibidor** (PPI).

En el SNC, el PPE que genera un único disparo de un terminal postsináptico suele ser de 0,5-1 mV, es decir, insuficiente para alcanzar por sí solo el potencial umbral. Por ello se recurre a los **fenómenos de sumación**:

- **Sumación espacial**: varias neuronas disparan al mismo tiempo sobre una única neurona postsináptica. La suma de todos los PPE generados consigue alcanzar el umbral y generar un potencial de acción.
- **Sumación temporal**: tras una sinapsis excitadora, los efectos del PPE duran aproximadamente 15 ms. Si en ese tiempo la neurona presináptica vuelve a disparar varias veces, la suma de dichos disparos puede alcanzar el umbral y producir un potencial de acción. Sin embargo, si esta frecuencia es muy elevada y se mantiene mucho en el tiempo, llegará un momento en que la neurona presináptica agotará sus reservas de neurotransmisor y no podrá inducir nuevos potenciales de acción, fenómeno denominado **fatiga**.



04 Fisiología del músculo

Orientación MIR

Se trata de uno de los temas más preguntados de Fisiología. Tienes que conocer los mecanismos fundamentales de la contracción del músculo esquelético y del músculo liso, además de conocer las diferencias entre ambos.

Preguntas MIR

- MIR 21-22, 30; MIR 21-22, 31; MIR 21-22, 32
- MIR 13-14, 47-CD
- MIR 15-16, 42

Conceptos clave

- ⦿ El potencial de acción que desencadena la contracción se debe al sodio en el músculo esquelético y al calcio en el liso.
- ⦿ La contracción del músculo se debe al aumento del calcio intracelular.
- ⦿ En el músculo esquelético el calcio procede del retículo sarcoplásmico mientras que en el liso procede mayoritariamente del exterior.
- ⦿ La unión de la actina a la miosina y el golpe de remo permiten el deslizamiento de las fibras que da lugar a la contracción muscular.
- ⦿ Dicha unión depende de la unión de calcio al sistema troponina C-tropomiosina en el músculo esquelético y a la calmodulina en el liso.
- ⦿ Se requiere energía para separar la actina de la miosina, no para el golpe de remo.
- ⦿ En el músculo liso, el ritmo base está determinado por la frecuencia de las ondas lentas.
- ⦿ Las ondas lentas no son auténticos potenciales de acción y se relacionan con variaciones en las concentraciones de sodio intracelular.



4.1. Introducción

Existen tres tipos de músculos: esquelético, cardíaco y liso (Figura 4.1). Aproximadamente el 40% del cuerpo está formado por músculo esquelético y un 20% por músculo liso. En el presente tema estudiaremos los mecanismos de contracción de ambos (el músculo cardíaco se incluye en el tema de fisiología cardíaca).

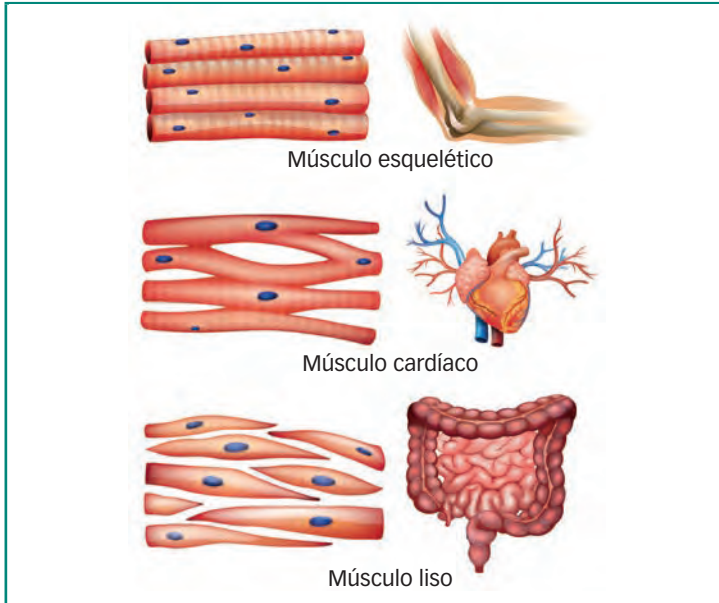


Figura 4.1. Tipos de músculo.

4.2. Músculo esquelético

Anatomía e histología del músculo esquelético

Las unidades mínimas del músculo esquelético son las fibras musculares, las cuales se organizan en fascículos que, a su vez, se agruparán formando cada uno de los músculos. El tejido conectivo que rodea a las fibras musculares recibe el nombre de **endomisio**; el que rodea los fascículos, **perimisio** y, finalmente, el **epimisio** representa la capa más superficial que está en íntima relación con la fascia.

Las fibras musculares son células multinucleadas cuyo diámetro varía entre 10 y 80 mm, y en las que podemos identificar las siguientes estructuras (Figura 4.2):

- **Sarcolema:** es la membrana de la célula muscular. Está formada por una membrana celular "verdadera" y una cubierta externa de polisacáridos donde se unirán fibras de colágeno. En los extremos de la fibra muscular, dicha capa superficial se fusionará con las fibras de colágeno de los tendones.
- **Túbulos transversos o túbulos T:** son invaginaciones de la membrana plasmática en forma de conductos que atraviesan la célula de un extremo a otro. Se disponen de forma transversal a la célula muscular (de ahí su nombre) pero, dado que presentan múltiples conexiones entre ellos, acaban formando una red dentro de la misma.

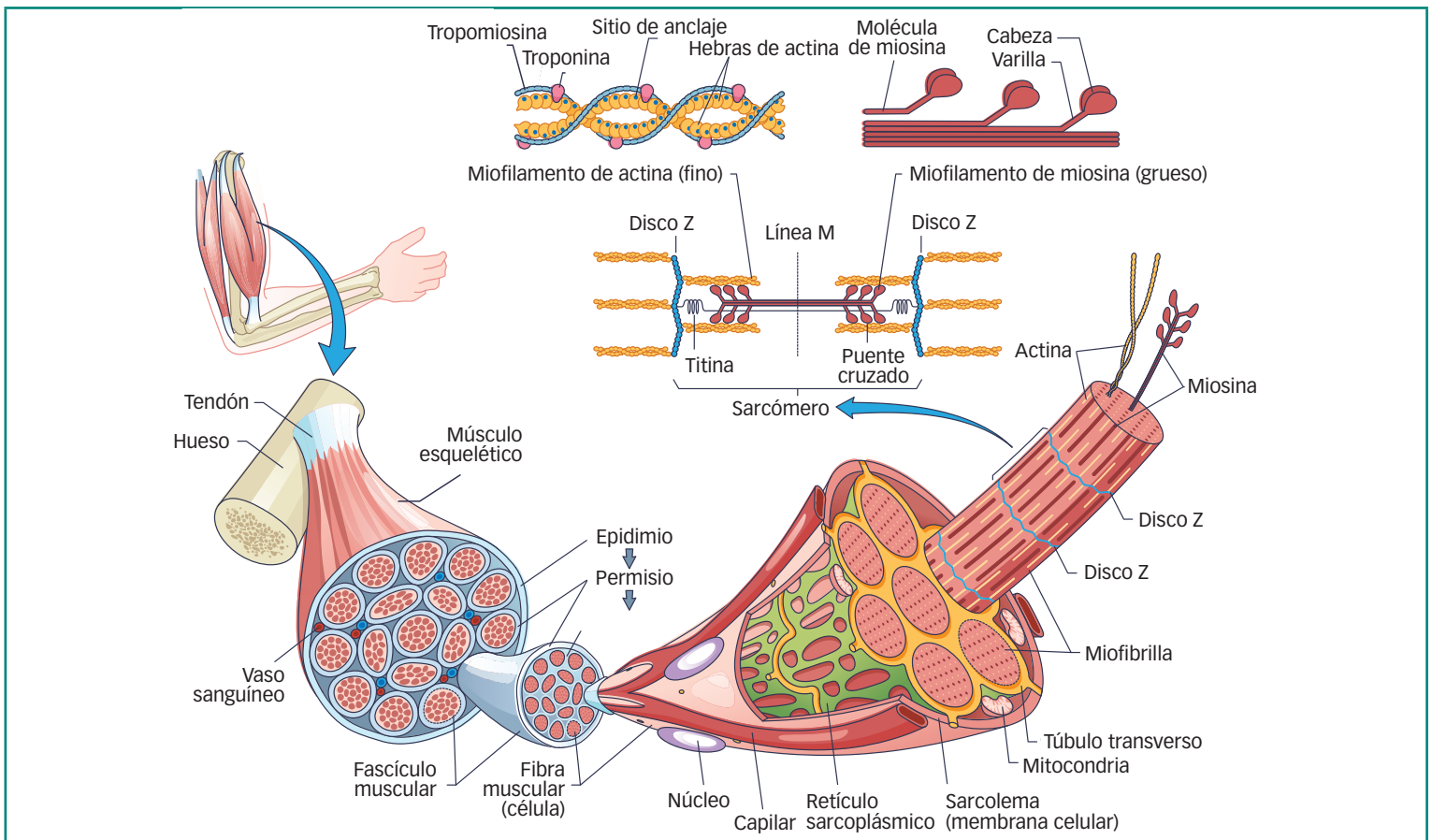


Figura 4.2. Estructura macro y microscópica del músculo esquelético.



- **Sarcoplasma:** fluido intracelular de la célula muscular equivalente al citosol.
- **Miofibrillas:** proteínas contráctiles que se pueden dividir según su grosor en filamentos finos de actina y filamentos gruesos de miosina. Los filamentos de miosina se encuentran entrecruzados con los filamentos de actina, los cuales, a su vez, están anclados a otras proteínas que conforman los llamados discos Z. La porción de miofibrillas que se encuentra entre dos discos Z recibe el nombre de sarcómero.
- **Retículo sarcoplásmico:** retículo endoplásmico liso especializado de la célula muscular cuya misión fundamental es la de acumular grandes cantidades de calcio.

■ Ultraestructura del sarcómero

Los sarcómeros están formados por filamentos finos de actina y filamentos gruesos de miosina (Figura 4.3):

- Los filamentos gruesos de **miosina** están formados a su vez por varias moléculas de miosina. Cada molécula de miosina posee una región globular de doble cabeza unida a una larga cadena helicoidal de doble hebra o cola. Cada una de las cabezas posee actividad adenosin-trifosfatasa (o ATPasa) además de un sitio de unión a la actina. Para formar el filamento de miosina, las colas de miosina forman el eje del filamento, mientras que una pequeña porción de la cola junto con las cabezas de miosina, se proyectan hacia afuera formando los llamados "puentes cruzados".
- Los filamentos finos de **actina** están formados por tres moléculas:
 1. Las **moléculas de actina**, que se unen para formar un filamento enrollado en una hélice que es el armazón del filamento.
 2. La **tropomiosina**, que en condiciones de reposo bloquea los sitios de unión de la actina con la miosina.
 3. La **troponina**, que tiene tres subunidades: una subunidad unida a la actina (I), otra unida a la tropomiosina (T) y otra con gran afinidad por el calcio (C).

Los filamentos de actina y miosina se entrecruzan parcialmente, distinguiéndose al microscopio bandas claras (o bandas I) allí donde solo hay filamentos finos de actina, y bandas oscuras (o bandas A) donde predominan los filamentos gruesos de miosina. Durante la contracción muscular veremos un mayor entrecruzamiento de las fibras de actina sobre las de miosina (mecanismo del filamento deslizante), por lo que las bandas I se acortan y los discos Z se aproximan, mientras que las bandas A mantienen su longitud constante.

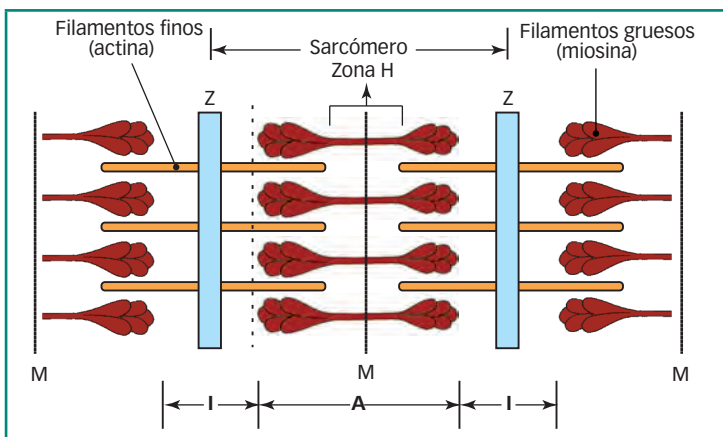


Figura 4.3. Estructura del sarcómero.

■ Mecanismo de la contracción muscular

Para estudiar cómo se produce la contracción muscular, tenemos que estudiar dos fenómenos que ocurren de forma sucesiva (Figura 4.4):

- La transmisión del impulso de la neurona al músculo.
- El acoplamiento excitación-contracción.

Las fibras del músculo esquelético están innervadas por las grandes motoneuronas del asta anterior de la médula. Cada fibra nerviosa se ramificará y estimulará de una a varios cientos de fibras musculares esqueléticas. Se denomina **unidad motora** a todas las fibras musculares innervadas por una única fibra nerviosa. El lugar donde ocurre la sinapsis entre cada terminación nerviosa y el músculo se denomina **unión neuromuscular**.

1. Cuando el potencial llega al terminal presináptico de la motoneurona, este induce la entrada de calcio al interior de la neurona, lo que a su vez induce la liberación de las vesículas cargadas con acetilcolina.
2. La acetilcolina difunde por la hendidura sináptica y viaja hasta la célula muscular donde se une a canales iónicos ligando dependiente, que se abrirán permitiendo la entrada de iones de sodio al interior de la célula. Esta entrada de sodio despolariza la membrana de la célula desde su potencial en reposo (−90 mV) hasta su potencial umbral, lo que inducirá la apertura de canales de sodio voltaje dependiente en la célula muscular produciendo un potencial de acción. A diferencia del potencial de acción neuronal, el muscular tiene una duración mayor, su velocidad de conducción es más lenta y penetrará en la profundidad de la célula muscular a través de los túbulos T, haciendo que quede en íntimo contacto el sarcolema con el retículo sarcoplásmico ▶ MIR 21-22, 32.
3. Cuando el potencial de acción alcanza el túbulo T, el cambio de voltaje es detectado por los receptores de dihidropiridina localizados en la membrana del túbulo T, los cuales provocan, a su vez, la apertura de los receptores de rianodina (canales de liberación de calcio) de la membrana de la cisterna sarcoplásmica adyacente, permitiendo la salida de calcio hacia el sarcoplasma.
4. El calcio liberado difunde por el sarcoplasma uniéndose a la troponina C e induciendo un cambio conformacional en la tropomiosina, de tal manera que deja libres los sitios de anclaje de la actina con la miosina.
5. La unión de la actina y la miosina produce simultáneamente cambios en las fuerzas intramoleculares de los puentes cruzados, haciendo que la cabeza de la miosina se flexione y arrastre con ella el filamento de actina, movimiento que recibe el nombre de golpe activo o golpe de remo.
6. Tras el golpe de remo se une una nueva molécula de ATP a la cabeza de la miosina, lo que produce la separación de la cabeza de la miosina del filamento de actina y haciendo que recupere su posición "erguida" inicial.
7. En esta posición, la cabeza energizada volverá a unirse a un nuevo punto activo en el filamento de actina y se producirá un nuevo golpe de remo, haciendo que el filamento de actina se deslice aproximándose a los discos Z.
8. La contracción muscular continúa mientras los iones de calcio permanezcan en concentración elevada en el sarcoplasma. Una bomba de calcio retira continuamente los iones calcio del sarcoplasma al retículo sarcoplásmico.

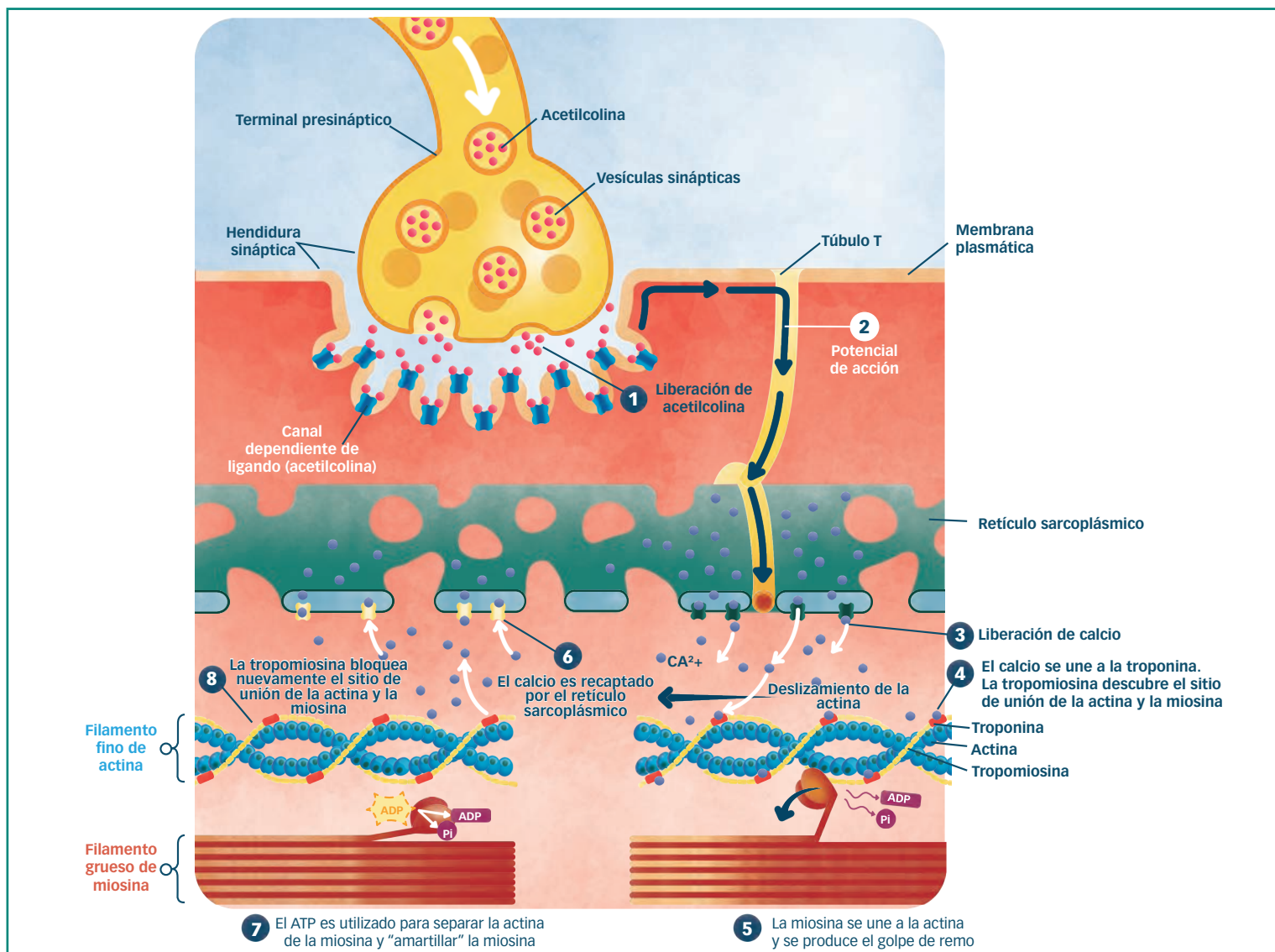


Figura 4.4. Sinapsis neuromuscular y contracción del músculo esquelético.

Recuerda

- En la contracción muscular utilizamos la energía para separar la actina de la miosina, mientras que el golpe de remo se produce de forma automática gracias a la energía acumulada.

Fuentes de energía en la contracción muscular

La mayor parte del consumo energético en la contracción muscular se utiliza para separar la actina y la miosina, siendo necesarias pequeñas cantidades para reintroducir el calcio en el interior del retículo sarcoplásmico al finalizar la contracción y para bombear iones de sodio y potasio a través del sarcoplasma para mantener un entorno iónico adecuado. Esta energía puede provenir de 4 fuentes:

- ATP almacenado en la célula muscular:** permite mantener la contracción de 1 a 2 segundos ▶ MIR 15-16, 42.
- Fosfocreatina:** permite regenerar el ATP y mantener la contracción de 5-8 segundos.

- Glicolisis anaerobia:** permite mantener la contracción durante 1 minuto.
- Metabolismo oxidativo:** la utilización de hidratos de carbono, grasas o proteínas permite mantener el trabajo muscular durante horas.

Tipos de fibras musculares

Todos los músculos del cuerpo están formados por una mezcla de **fibras lentas** (también denominadas tipo I o rojas) y **fibras musculares rápidas** (también denominadas tipo II o blancas). Las diferencias y características de unas y otras se reflejan en la **Tabla 4.1**:

FIBRAS LENTAS	FIBRAS RÁPIDAS
Trabajos que requieren contracción muscular prolongada (aeróbico)	Trabajos de fuerza explosiva durante cortos períodos de tiempo (anaeróbico)
Son de menor tamaño	Son de mayor tamaño
Sistema de vascularización extenso	Sistema de vascularización menos desarrollado
Gran número de mitocondrias	Gran número de enzimas glucolíticas
Mayor número de mioglobina	Menor cantidad de mioglobina

Tabla 4.1. Diferencias entre fibras musculares lentas y fibras musculares rápidas.



4.3. Músculo liso

Tipos de músculo liso

Aunque existen grandes diferencias entre el músculo liso de los diferentes órganos (en tamaño, organización, respuesta a estímulos) de forma esquemática se pueden dividir en dos grandes tipos: **multiunitario** y **unitario** (Figura 4.5). Las principales diferencias entre ambos se detallan en la Tabla 4.2.

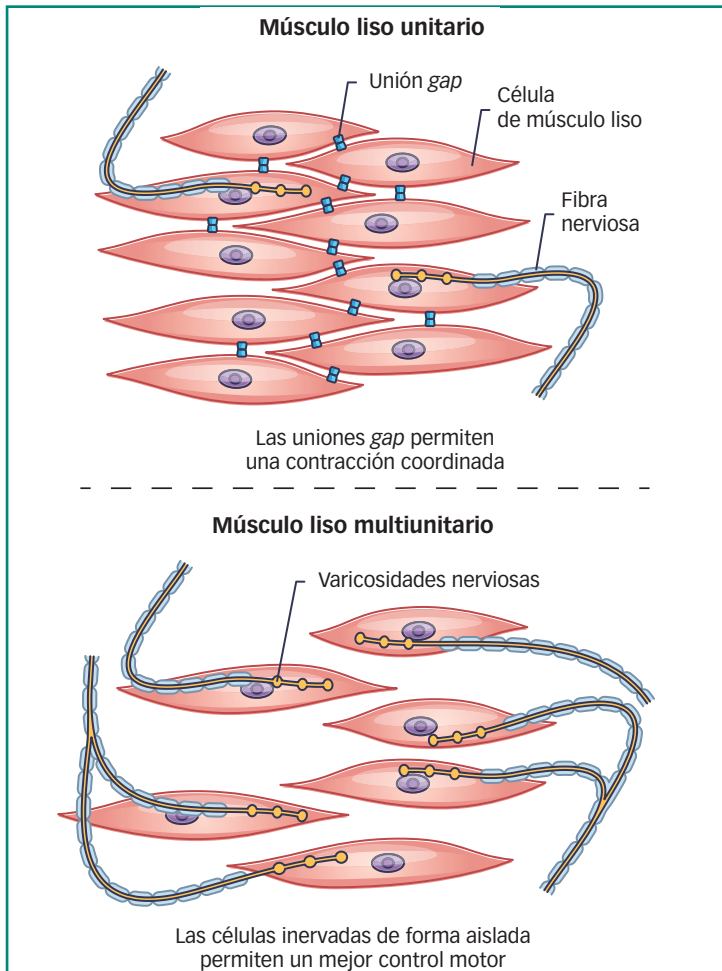


Figura 4.5. Tipos de músculo liso.

	MÚSCULO LISO MULTIUNITARIO	MÚSCULO LISO UNITARIO (SINCITAL O VISCERAL)
Localización	Músculo ciliar y del iris del ojo, músculos piloeectores, grandes arterias	Aparato digestivo, vías biliares, uréteres, útero, muchos vasos sanguíneos
Estructura	Fibras musculares separadas	Fibras musculares unidas
Organización funcional	Cada una de las fibras se puede contraer de forma independiente	Varios miles de fibras se contraen como si fueran una única
Estímulo contráctil	Nervioso	Nervioso, hormonal, distensión

Tabla 4.2. Diferencias entre músculo liso multiunitario y músculo liso unitario.

En este apartado nos referiremos sobre todo al músculo liso unitario o visceral.

Anatomía e histología del músculo liso

Cuando las comparamos con el músculo esquelético, las fibras del músculo liso sincital son mucho más pequeñas, están organizadas en láminas o fascículos y con frecuencia sus membranas celulares están unidas entre sí mediante uniones comunicantes (uniones gap). Dichas uniones permiten el flujo libre de iones entre células, haciendo que el potencial de acción acontecido en una célula se propague rápidamente por el resto de la masa muscular. Esto le permite al músculo liso actuar de forma sincrónica como si fuera una única fibra, lo que le vale el nombre de "unitario".

A nivel ultraestructural, el músculo liso guarda una serie de diferencias con respecto al músculo esquelético que conviene recordar (Figura 4.6):

- **Disposición irregular de los miofilamentos:** a diferencia del músculo estriado, los filamentos de actina y miosina tienen una disposición irregular (no muestra estriaciones). Los filamentos de actina se unen a los llamados "cuerpos densos" en lugar de a los discos Z del músculo estriado. Interpuestos entre los filamentos finos nos encontraremos los filamentos de miosina de forma similar al músculo esquelético.
- **Puentes cruzados en disposición "lateropolar":** los puentes cruzados de la miosina están dispuestos de tal manera que las cabezas de un lado basculan hacia una dirección y las del otro lado en la dirección contraria. Esto le permite al músculo liso conseguir un mayor grado de acortamiento.
- **Ausencia de complejo tropomiosina-troponina C:** el músculo liso carece de tropomiosina, por lo que, como luego veremos, el mecanismo de contracción dependerá de la calmodulina.
- **Retículo sarcoplásmico poco desarrollado:** en comparación con el músculo esquelético, el retículo sarcoplásmico está poco desarrollado en la célula de músculo liso y su cantidad es variable. La contracción del músculo liso dependerá por tanto del calcio extracelular que entre por los canales de calcio del sarcolema, si bien la contracción será algo más rápida en las fibras de músculo liso con mayor extensión de retículo sarcoplásmico que en las de menor extensión ▶ MIR 13-14, 47-CD.
- **Ausencia de túbulos T:** en su lugar encontramos unas pequeñas invaginaciones rudimentarias del sarcolema (**caveolas**), próximas a la superficie del retículo sarcoplásmico.

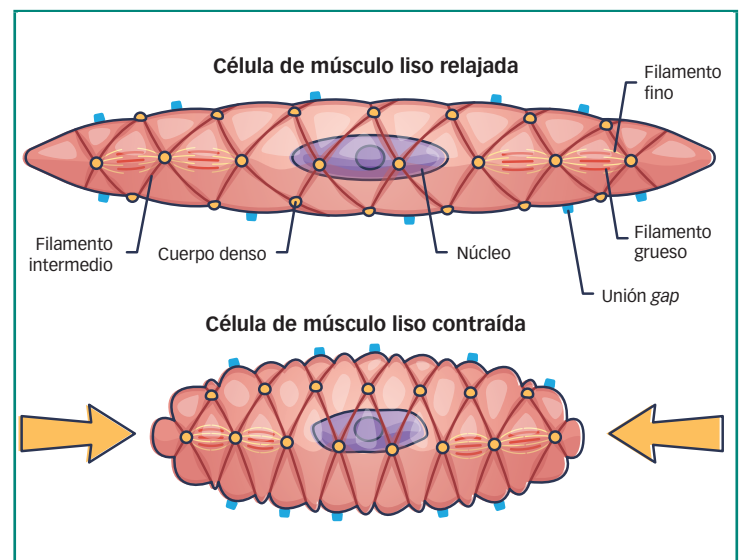


Figura 4.6. Estructura del músculo liso.



Recuerda

- La contracción del músculo liso depende de la concentración extracelular de calcio.

Mecanismo de excitación-contracción del músculo liso

Mientras que en el músculo estriado el estímulo que inicia la contracción es siempre nervioso, en la célula muscular lisa también puede iniciarse en respuesta a estímulos locales, hormonales o incluso a la distensión mecánica de la fibra.

Sea cual sea el estímulo inicial, en última instancia se producirá un aumento del calcio intracitosólico (proveniente mayoritariamente del exterior, aunque una parte también procede del retículo sarcoplásmico) que se unirá a una proteína reguladora llamada **calmodulina** (Figura 4.7). El complejo calmodulina-calcio activará a su vez al enzima **miosina quinasa de cadena ligera** que fosforilará la cabeza de la miosina. Una vez fosforilada, podrá unirse repetidamente al filamento de actina e iniciar el proceso de "golpes de remos" de la contracción.

Al finalizar la contracción, los iones calcio son bombeados al exterior mediante una bomba de calcio de acción lenta, la concentración de calcio intracitoplasmático baja y la calmodulina se inactiva. Sin embargo, aún es necesaria la acción de otra enzima, la **miosina fosfatasa**, para desfosforilar y hacer que la miosina vuelva a su estado de reposo.

Nótese que mientras no actúe la miosina fosfatasa, la miosina puede seguir anclada a la actina, lo que permite mantener una contracción muscular durante largos períodos de tiempo a un bajo consumo energético, es el llamado "fenómeno de cerrojo".

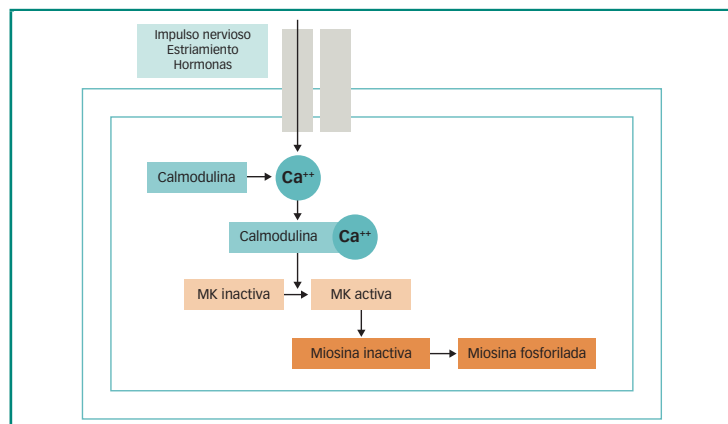


Figura 4.7. Contracción de la célula de músculo liso.

Recuerda

- El inicio de la contracción y relajación del músculo liso es más lento que en el músculo esquelético, pero se produce mayor acortamiento de la fibra, mayor fuerza máxima de la contracción y un mantenimiento más prolongado de la contracción con un bajo consumo de energía.

Potencial de membrana y potencial de acción del músculo liso

El potencial de membrana en reposo del músculo liso es de -50 a -60 mV, es decir, alrededor de 30 mV menos negativo que el del músculo esquelético.

En comparación con la célula de músculo esquelético, la membrana de la célula muscular lisa tiene muchos canales de calcio y pocos canales de sodio activados por voltaje. Por tanto, el flujo de iones calcio hacia el interior de la célula es el principal responsable del potencial de acción en el músculo liso. Además, estos canales de calcio se abren más lentamente, pero durante más tiempo que los canales de sodio del músculo esquelético. El potencial de acción del músculo liso puede adoptar dos morfologías básicas en los diferentes tejidos en función de su duración:

- Potencial en espiga.**
- Potencial en meseta,** muy similar al potencial de acción cardíaco (Figura 4.8). En el potencial en meseta se retrasa la repolarización, prolongándose la contracción.

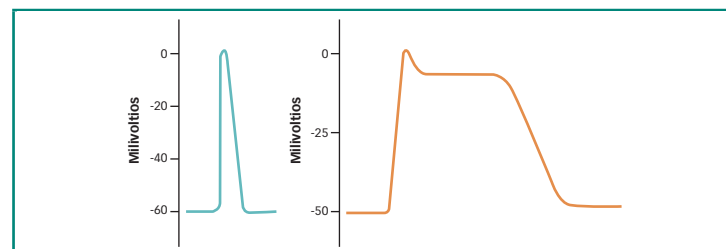


Figura 4.8. Potencial de acción del músculo liso. Izquierda: potencial en espiga. Derecha: potencial en meseta

Además, algunas células musculares lisas tienen la capacidad de autoexcitarse y producir oscilaciones en su potencial de membrana en reposo, las llamadas **ondas lentas**. Estas ondas lentas no son potenciales de acción propiamente dichos y, aunque se desconoce el mecanismo exacto por el que se producen, se cree que las oscilaciones se deben a cambios en la permeabilidad al sodio (MIR 21-22, 30).

Cuando una onda lenta es suficientemente intensa pueden desencadenar potenciales de acción en espiga en sus crestas. Estas secuencias repetitivas de potenciales de acción provocadas por las ondas lentas desencadenan una contracción rítmica de la masa del músculo liso (Figura 4.9).

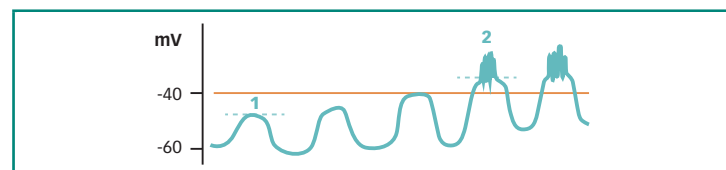


Figura 4.9. Ondas lentas. La onda 1 no llega al umbral y no desencadena un potencial de acción. La onda 2 llega al umbral y dispara potenciales de acción en espiga en sus crestas.

Recuerda

- Generación del potencial de acción: sodio en el músculo esquelético y calcio en el músculo liso.
- Generación de onda lenta en el músculo liso: sodio.
- Contracción muscular: siempre calcio.



05 Fisiología del corazón

Orientación MIR

Tema muy preguntado que repasarás también en la asignatura de Cardiología. Es importante conocer las diferencias entre el músculo cardíaco y el músculo esquelético. Aprende las diferencias en el potencial de acción entre las células de trabajo y las células de conducción. Por último, repasa los determinantes del volumen latido cardíaco.

Preguntas MIR

► MIR 23-24, 32

► MIR 18-19, 46-CD

Conceptos clave

- ◉ El músculo cardíaco es un músculo estriado, muy parecido al esquelético, pero que se diferencia de este en su organización sincitial y en un retículo sarcoplásmico menos desarrollado.
- ◉ En los miocardiocitos de trabajo, la despolarización depende de la entrada de sodio a la célula a través de canales rápidos.
- ◉ En los miocardiocitos de conducción, la despolarización corre a cargo de la entrada de calcio a través de canales lentos.
- ◉ Los miocardiocitos de conducción tienen la capacidad de autoexcitarse.
- ◉ La precarga y el inotropismo tienden a aumentar el volumen latido y, por tanto, a aumentar la presión arterial.
- ◉ La poscarga se opone al bombeo cardíaco y, por tanto, disminuye el volumen latido y la presión arterial.



5.1. Introducción

Desde el punto de vista funcional, el corazón, motor del sistema circulatorio, funciona realmente como dos bombas separadas: un corazón derecho y un corazón izquierdo.

A nivel fisiológico se puede dividir el músculo cardíaco en tres estructuras: los miocardiocitos auriculares y los miocardiocitos ventriculares, muy similares entre sí y que agruparemos dentro del epígrafe células “de trabajo”, y las fibras del sistema excitación-conducción.

5.2. Anatomía e histología del músculo cardíaco

El músculo cardíaco es un músculo estriado. Las fibras “de trabajo” poseen miofilamentos de actina y miosina organizados en sarcómeros y un sistema de acoplamiento excitación-contracción dependiente de la tropomiosina y la troponina C, es decir, idéntico al músculo esquelético. Sin embargo, se diferencia de este en dos aspectos:

1. **Organización sincitial:** el músculo cardíaco está formado por miocardiocitos unidos entre sí, en serie y en paralelo, por unas estructuras denominadas **discos intercalados**. Estos discos contienen uniones comunicantes (uniones *gap*) que permiten el flujo libre de iones entre las células durante el potencial de acción. Esta organización sincitial, similar a la que vimos en el músculo liso, le permite al músculo cardíaco actuar como una unidad.
2. **Retículo sarcoplásmico menos desarrollado:** el retículo sarcoplásmico del músculo cardíaco está menos desarrollado que el del músculo esquelético (pero más que el del músculo liso), por lo que su contracción dependerá en gran medida del aporte de calcio extracelular.

Por su parte, las fibras del sistema de excitación-conducción (que son autoexcitables y representan el 1% de las fibras cardíacas), son de menor tamaño y casi no tienen filamentos contráctiles.

5.3. Potencial de acción del músculo cardíaco

■ Potencial de acción de las células de trabajo

Los miocardiocitos de trabajo tienen un potencial de membrana en reposo de -85 mV, similar a las células esqueléticas. En cuanto a su potencial de acción, aunque la despolarización inicial corre a cargo de los canales rápidos de sodio, también ocurre la apertura de canales lentos de calcio.

Dichos canales lentos, aunque tardan más en abrirse, generarán una despolarización prolongada dando lugar a una “meseta” en el potencial de acción. En función del flujo de iones en cada parte del potencial de acción podemos describir las siguientes fases (**Figura 5.1A**):

- **Fase 0** (despolarización): apertura de canales rápidos de sodio y entrada de sodio al interior de la célula. El potencial de membrana alcanza $+20$ mV.
- **Fase 1** (repolarización inicial): cierre de canales rápidos de sodio y apertura de canales rápidos de potasio.
- **Fase 2** (meseta): apertura de canales lentos de calcio, entrada de calcio al interior de la célula y aparición de la “meseta” en el potencial de acción. Los canales rápidos de potasio se cierran.
- **Fase 3** (repolarización rápida): los canales lentos de calcio se cierran. Los canales de potasio lentos se abren, predomina la salida de cargas positivas al exterior de la célula que ponen fin a la meseta.
- **Fase 4** (potencial de membrana en reposo): vuelta al potencial de reposo y al equilibrio gracias a la bomba sodio-potasio ATP-asa.

Como es de esperar, la presencia de la fase de meseta prolonga el potencial de acción, lo que implica:

- Una reducción en la velocidad de conducción de la fibra muscular (en torno a $1/10$ de las fibras musculares esqueléticas).
- Una mayor duración del período refractario.

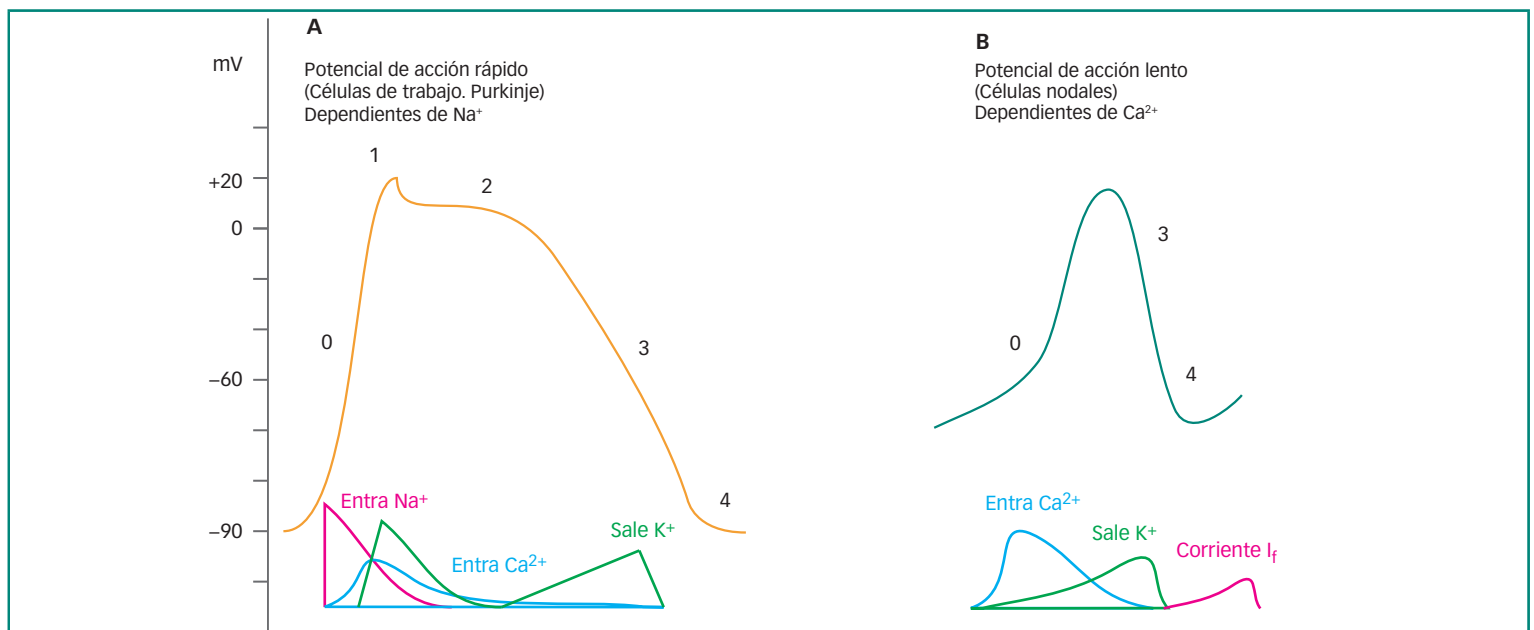


Figura 5.1. Potencial de acción del músculo cardíaco. A: miocardiocito de trabajo B: miocardiocito de conducción.



Recorda

- La despolarización (fase 0) del potencial de acción del miocardiocito de trabajo se debe a la entrada de sodio.

Potencial de acción de las células del sistema de excitación-conducción

Las células del sistema de excitación-conducción son células musculares especializadas en la generación y transmisión de impulsos nerviosos que se encuentran en el nodo sinusal, las vías internodales, el nodo AV, el haz de His y la red de Purkinje (**Figura 5.2**).

La característica distintiva de estas células es que, en reposo, presentan una corriente de entrada continua de iones de sodio a través de los *funny-channels* o "canales graciosos" (corriente I_f) e iones calcio (corriente I_{CaT}), que tendrá dos consecuencias:

1. El **potencial de membrana** en reposo será **más positivo** (-55 mV): a este voltaje, la mayoría de los canales rápidos de sodio voltaje-dependiente se encuentran inactivados.
2. Dota a dichas células de **autoexcitabilidad** (automatismo): la entrada continua de cargas positiva despolarizará lenta pero progresivamente al miocardiocito hasta que se alcanza el potencial umbral y se genera de forma automática un potencial de acción. Esto les permite a estas células actuar como marcapasos señalando el ritmo al que debe contraerse el resto de la masa miocárdica.

Las fases del potencial de acción de las células del sistema excitación-conducción son las siguientes (**Figura 5.1B**) ▶ MIR 23-24, 32:

- **Fase 0** (despolarización): cuando el potencial alcanza -40 mV (potencial umbral), los canales lentos de calcio se abren produciendo el potencial de acción.
- **Fase 3**: tras 100-150 ms, los canales lentos de calcio se cierran y se abren los canales de potasio. Iones potasio salen de la célula, baja el potencial hasta -55 mV poniendo fin al potencial de acción y cerrando los canales de potasio.
- **Fase 4**: la corriente I_f e I_{CaT} aumentan el potencial de membrana de -55 a -40 mV por la entrada lenta de iones sodio y calcio respectivamente (potencial marcapasos).

Recorda

- La despolarización (fase 0) del potencial de acción del miocardiocito de conducción se debe a la entrada de calcio.

Cabe señalar que la velocidad a la que se alcanza el potencial umbral, y por tanto la velocidad a la que se produce un nuevo impulso, depende de:

1. **La localización de la célula**: aunque todas las células del sistema de conducción tienen la capacidad de generar un potencial de acción, su velocidad varía en función del segmento analizado. Así, la frecuencia de despolarización del nodo sinusal es la mayor de todas (60-100 lpm), lo que le permite actuar como marcapasos fisiológico (**Figura 5.3**).
2. **El efecto del sistema nervioso autónomo**: la estimulación colinérgica del sistema nervioso parasimpático reduce la frecuencia cardíaca, mientras que la estimulación noradrenérgica la aumenta.

Por último, hay que señalar que la conducción eléctrica es más rápida en las células de conducción que en las células de trabajo, excepto en un punto, el nodo AV. Aquí, debido a la menor concentración de uniones comunicantes, se produce un retraso fisiológico de la conducción eléctrica, lo que permite a las aurículas contraerse antes que los ventrículos.

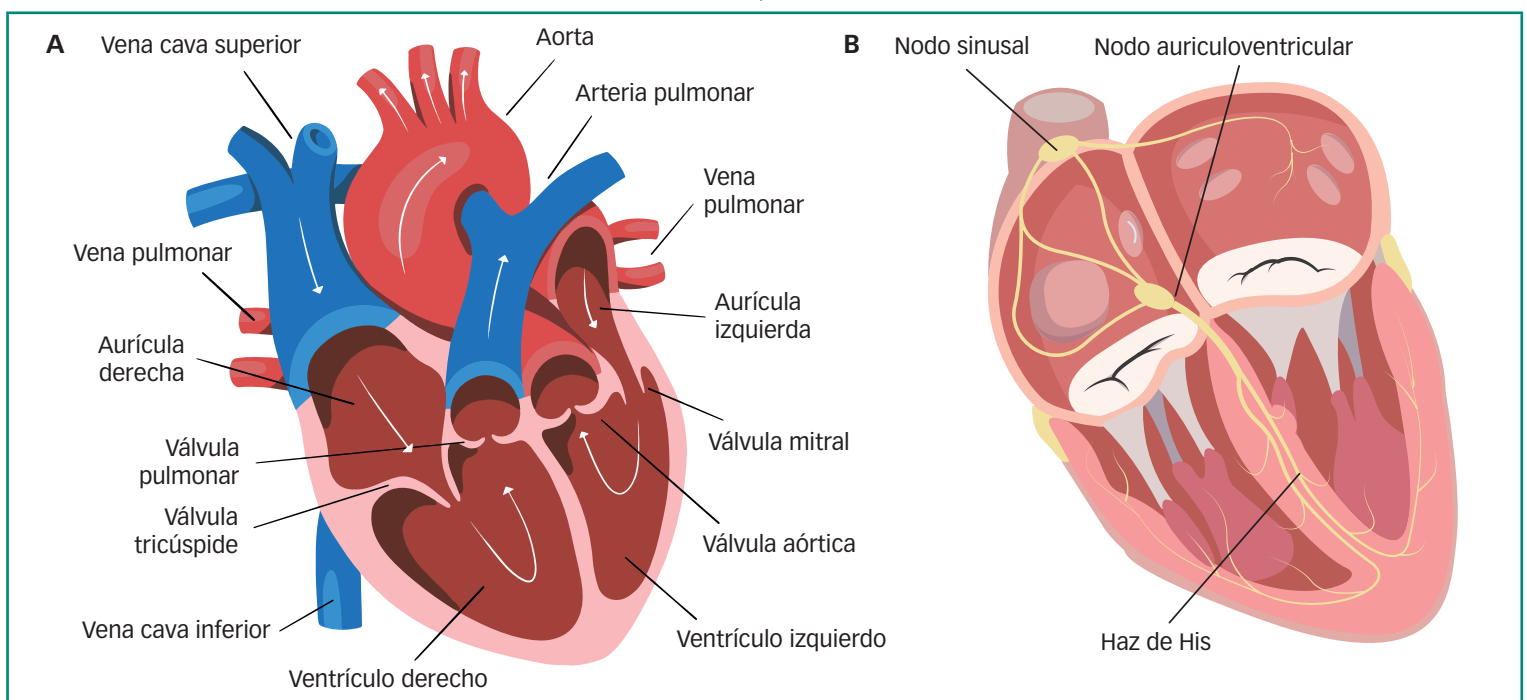


Figura 5.2. A: anatomía del corazón. B: vías del sistema de conducción cardíaca.

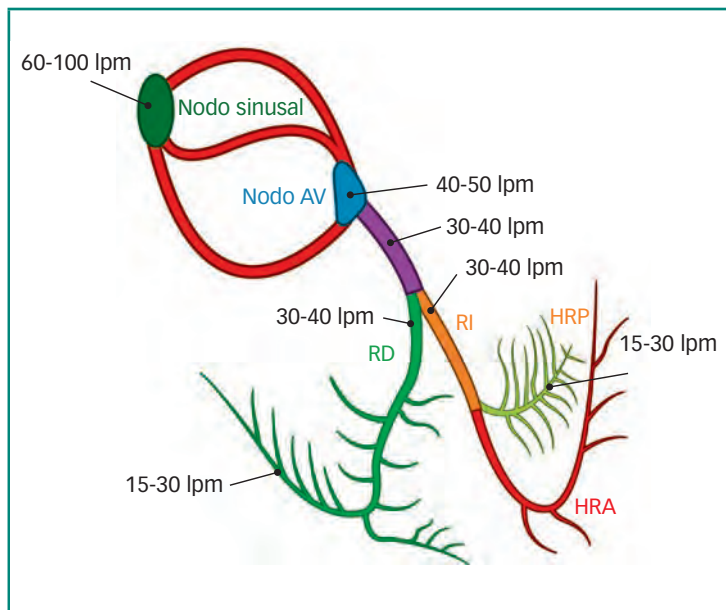


Figura 5.3. Frecuencia de disparo de cada uno de los segmentos del sistema de conducción.
HRP: hemirrama posterior.
HRA: Hemirrama anterior.
RD: rama derecha.
RI: rama izquierda.

5.4. El ciclo cardíaco

Se denomina ciclo cardíaco a los fenómenos que se producen desde el comienzo de un latido cardíaco hasta el comienzo del siguiente.

Esta sección se estudia con más detalle en el manual de Cardiología; no obstante, a modo de recordatorio podemos señalar las fases sístole y diástole.

■ Diástole

Período de relajación que a su vez se puede dividir en:

- **Relajación isovolumétrica:** se produce inmediatamente al final de la sístole cuando las presiones intraventriculares descienden por debajo de la presión de los grandes vasos (aorta y pulmonar), produciéndose el cierre de las válvulas semilunares.
- **Llenado rápido:** la sangre acumulada en las aurículas supera a la presión ventricular y se produce la apertura de las válvulas mitral y tricúspida permitiendo el rápido paso de sangre de aurículas a ventrículos.
- **Llenado lento (diástasis):** la sangre que continúa drenando hacia las aurículas desde las venas pasa directamente al ventrículo a través de las válvulas auriculoventriculares ► MIR 18-19, 46-CD.
- **Contracción auricular:** en el tercio final de la diástole se produce la contracción auricular que permite conseguir un 20% más de llenado adicional de los ventrículos.

■ Sístole

Período de contracción que a su vez se puede dividir en:

- **Contracción isovolumétrica:** inmediatamente después del inicio de la contracción ventricular se produce un aumento de la presión intraventricular que consigue cerrar las válvulas auriculoventriculares, pero que aún no es suficiente para producir la apertura de las válvulas semilunares.
- **Eyección:** cuando la presión ventricular supera la presión de los grandes vasos, se produce la apertura de las válvulas aórtica y pulmonar, permitiendo la salida de sangre. El 70% del volumen latido se expulsará en el primer tercio de la sístole (eyección rápida) y el 30% restante en los dos tercios finales (eyección lenta).

5.5. La función del corazón como bomba

El **volumen sistólico**, es decir, la cantidad de sangre que el corazón es capaz de bombear con cada latido, depende de tres factores (Figura 5.4):

1. **Precarga:** es el grado de tensión de la fibra muscular antes de la contracción. A nivel fisiológico está íntimamente relacionado con el volumen telediastólico mediante la **ley de Frank-Starling**. Esta ley determina que la fuerza que ejerce una fibra muscular al contraerse se relaciona con la longitud inicial de la fibra. Por lo tanto, a mayor precarga, mayor volumen sistólico.
2. **Inotropismo** (capacidad contráctil): la contractibilidad se refiere a la capacidad de una fibra muscular de desarrollar una mayor fuerza contráctil a igualdad de precarga. En condiciones fisiológicas está relacionada con la acción de las catecolaminas a través del sistema nervioso simpático.
3. **Poscarga:** supone la resistencia contra la que el músculo cardíaco ejerce su fuerza contráctil. La poscarga del corazón izquierdo está en relación directa con la presión aórtica y las resistencias vasculares periféricas, mientras que la poscarga del corazón derecho lo está con las resistencias vasculares pulmonares. Al ser una fuerza que se opone a la contracción, a mayor poscarga, menor volumen latido.

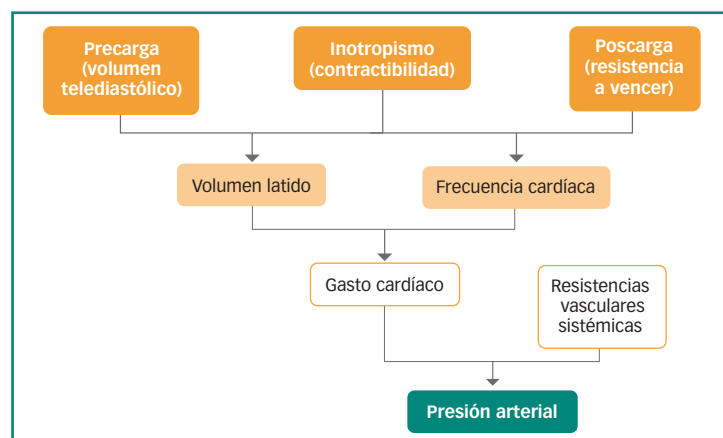


Figura 5.4. Determinantes de la presión arterial.



Fisiología del sistema circulatorio

Orientación MIR

Tema que ha sido preguntado en las últimas convocatorias. De él tendremos que conocer los aspectos básicos de la dinámica de fluidos, los mecanismos de regulación local del flujo sanguíneo y el papel del óxido nítrico y su control farmacológico.

Preguntas MIR

► MIR 22-23, 30

► MIR 20-21, 28

► MIR 19-20, 42

► MIR 16-17, 142-UR

Conceptos clave

- ◉ El determinante más importante de la resistencia vascular es el diámetro del vaso sanguíneo.
- ◉ Si se añaden vasos sanguíneos "en paralelo" a un sistema, se reduce su resistencia.
- ◉ La adaptación rápida del flujo sanguíneo local se basa en la vasodilatación/vasoconstricción inducida por: el aumento de las demandas metabólicas, la presencia de factores reguladores sintetizados por el endotelio, y por la propia respuesta miogénica del músculo liso.
- ◉ La adaptación a largo plazo del flujo sanguíneo local se basa en factores de crecimiento que aumentan el número y/o el calibre de los vasos que irrigan un tejido.
- ◉ La inhibición de la fosfodiesterasa prolonga la vida media del guanosín monofosfato cíclico (GMPc), lo que aumenta la duración del efecto vasodilatador del óxido nítrico.
- ◉ La regulación rápida de la presión arterial es llevada a cabo por los barorreceptores y los quimiorreceptores. Se caracterizan por tener un efecto rápido, pero transitorio.
- ◉ La regulación a largo plazo de la presión arterial es llevada a cabo por el sistema renina-angiotensina aldosterona.



6.1. Introducción

La función de las arterias consiste en transportar sangre a presión a los tejidos, adecuando su flujo a las necesidades metabólicas del mismo. Conviene recordar que las arteriolas son las ramas más pequeñas del sistema arterial con una capa muscular contráctil en su pared, lo que permite su contracción o relajación, controlando así la resistencia periférica. Las venas, por su parte, actúan como reservorio sanguíneo.

6.2. Biofísica de la circulación sanguínea

El flujo que atraviesa un vaso sanguíneo está determinado por dos factores:

1. **Gradiente de presión:** la diferencia de presión de la sangre en los dos extremos del vaso.
2. **Resistencia vascular:** el impedimento que se encuentra el flujo sanguíneo a su paso por el vaso, según la siguiente fórmula:

$$\text{Flujo} = \frac{\Delta \text{Presión}}{\text{Resistencia}}$$

Por su parte, la resistencia vascular se puede calcular de la siguiente manera:

$$R = \frac{8 \times \eta \times L}{\pi \times r^4}$$

Donde L es la longitud del vaso sanguíneo; η , la viscosidad, y r es el radio del vaso sanguíneo. Por tanto, atendiendo a la fórmula: a mayor viscosidad, mayor resistencia; a mayor longitud, mayor resistencia y a menor radio, mayor resistencia.

También podemos deducir que el **diámetro** del vaso sanguíneo (que se encuentra elevado a la cuarta potencia) es el factor más importante en la resistencia vascular.

Es por ello por lo que pequeños cambios en el diámetro de las arteriolas van a producir grandes cambios en su resistencia y, por ende, en el flujo sanguíneo.

No obstante, debe tenerse en cuenta que los vasos sanguíneos emiten numerosas ramas que forman circuitos en "paralelo", de forma que la sangre, que inicialmente circulaba solo por la aorta, tendrá cada vez más "camino" por los que circular. Así pues, mientras que el diámetro de la aorta es de 2,5 cm², la suma de los diámetros de todas las arterias de pequeño tamaño es de 20 cm², con lo que, despejando la fórmula, la resistencia global será menor (**Figura 6.1**) ▶ MIR 22-23, 30; MIR 20-21, 28.

Con respecto a la **Figura 6.1** fíjate en cómo el radio de la aorta es menor que el sumatorio de los radios de los vasos de menor calibre, por lo que la resistencia global será menor que la de la aorta.

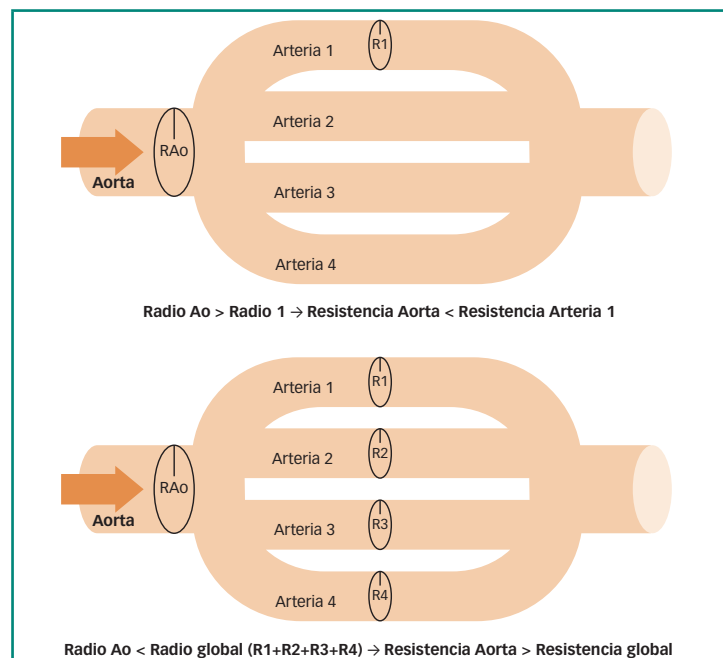


Figura 6.1. Circuitos vasculares en paralelo.

6.3. Control local del flujo sanguíneo

Una característica fundamental del aparato circulatorio es la capacidad de la mayoría de los tejidos de adaptar el flujo sanguíneo que reciben según sus necesidades metabólicas. Dichos mecanismos de adaptación se pueden agrupar en dos grandes grupos:

1. **Mecanismos de adaptación rápida:** se consigue mediante vasodilatación o vasoconstricción local de las arteriolas para conseguir en segundos o minutos un flujo sanguíneo tisular adecuado a las demandas metabólicas, a pesar de variaciones en la presión arterial. Entre los mecanismos que participan en esta regulación podemos mencionar:
 - **Mecanismo metabólico:** se basa en que el aumento del metabolismo o la reducción en la disponibilidad del oxígeno en los tejidos aumenta la producción de unas sustancias con efecto vasodilatador, como la adenosina, el dióxido de carbono, la histamina y los iones de potasio e hidrógeno ▶ MIR 19-20, 42. Dichas sustancias difunden hacia los esfínteres precapilares, relajándolos y produciendo la vasodilatación. En sentido contrario, un aumento excesivo de la presión arterial aportaría un exceso de oxígeno y nutrientes a los tejidos a la vez que "lavaría" las sustancias vasodilatadoras.
 - **Mecanismo miogénico:** se basa en la observación de que el estiramiento brusco de un vaso sanguíneo produce la contracción de su músculo liso. De esta manera, aumentos bruscos en la presión arterial provocan una vasoconstricción que limita el flujo en ese tejido manteniéndolo en rangos normales.
 - **Control mediado por factores endoteliales:** las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos sintetizan varias sustancias que, cuando se liberan, afectan al grado de relajación o contracción de la pared arterial. En este apartado cabe destacar el óxido nítrico por su potente efecto vasodilatador (se estudiará a continuación) y la endotelina, con un efecto vasoconstrictor.
2. **Mecanismos de adaptación a largo plazo:** son cambios lentos que se producen a lo largo de semanas o meses, y que suponen un incremento



o descenso del tamaño físico y/o del número de vasos sanguíneos que nutren el tejido. Los cuatro factores mejor caracterizados que realizan esta función son:

- Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).
- Factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF).
- Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).
- La angiogenina.

Óxido nítrico

El óxido nítrico (NO) es un gas sintetizado por una familia de enzimas que se conocen como sintetetasas de óxido nítrico (NOS) de la que existen, al menos, tres isoformas:

- **Neuronal (nNOS):** con función de neurotransmisor.
- **Inducible (iNOS):** presente en monocitos/macrófagos, células del músculo liso, endotelio microvascular, fibroblastos, cardiomiocitos, hepatocitos y megacariocitos.
- **Endotelial (eNOS):** presente en el endotelio, plaquetas, células óseas y células mesangiales. Se sintetiza en respuesta a la tracción mecánica y a vasodilatadores como la adenosina, la acetilcolina o bradicinina.

A nivel vascular, tras ser producido por las células endoteliales, el NO difunde hasta las células del músculo liso vascular activando la guanilato ciclasa y produciendo GMP cíclico, el cual tendrá varias acciones que provocarán la relajación (y por tanto la vasodilatación) de los vasos sanguíneos.

Tanto la hipertensión como la aterosclerosis pueden producir un daño en la célula endotelial, provocando una disminución en la síntesis del NO bioactivo que contribuye a una vasoconstricción excesiva y a un daño en los tejidos vulnerables (corazón, riñones, encéfalo).

Además, el óxido nítrico produce la relajación del músculo liso a otros niveles: reducción de la motilidad gastrointestinal, reducción del tono del esfínter de Oddi y del cardias, y broncodilatación y reducción de las resistencias vasculares pulmonares.

Por último, el mayor conocimiento de la fisiología del NO ha dado lugar a tres estrategias terapéuticas para incrementar sus efectos:

- **Utilización de NO gaseoso inhalado:** dada su baja vida media (6 segundos) tiene un efecto selectivo a nivel pulmonar que puede ser eficaz en el tratamiento de la hipertensión pulmonar.
- **Fármacos dadores de NO** (nitratos, mononitrato de isosorbide): fármacos que al ser metabolizados en el organismo producen NO exógeno que origina vasodilatación venosa y coronaria, siendo útiles por tanto en la cardiopatía isquémica.
- **Fármacos que prolongan los efectos del óxido nítrico** (inhibidores de la fosfodiesterasa 5): inhiben la enzima que degrada el GMPc, lo que en última instancia prolonga eficazmente los efectos del NO, siendo utilizados en el tratamiento de la disfunción eréctil.

Recuerda

- No debemos combinar fármacos dadores de NO (nitratos) con fármacos que prolonguen sus efectos (inhibidores de la fosfodiesterasa-5) ► MIR 16-17, 142-UR.

Otras sustancias que participan en la regulación del flujo sanguíneo

Además de las mencionadas, existen muchas otras sustancias que tienen un efecto vasoconstrictor o vasodilatador sobre las arteriolas (Tabla 6.1):

SUSTANCIAS VASOCONSTRICTORAS	SUSTANCIAS VASODILATADORAS
• Noradrenalina • Adrenalina • Angiotensina II • Vasopresina	• Bradicinina • Histamina

Tabla 6.1. Sustancias que participan en la regulación del flujo sanguíneo.

6.4. Presión arterial

Concepto de presión arterial

La presión arterial representa la fuerza que ejerce la sangre contra la pared de las arterias. Con cada latido, el corazón envía a la aorta un volumen de sangre de forma pulsátil. Gracias a su distensibilidad, las arterias consiguen reducir dicho carácter pulsátil y conseguir que el flujo en los capilares sea prácticamente continuo.

Si se monitoriza la presión arterial a lo largo del ciclo cardíaco, observamos que está formado por dos componentes: uno máximo (presión **sistólica**) y uno mínimo (presión **diastólica**). La diferencia entre estas dos presiones es la llamada **presión de pulso**. La presión de pulso se ve muy afectada por dos factores:

1. Volumen sistólico (a mayor volumen sistólico, mayor presión de pulso).
2. La distensibilidad total del árbol arterial (a menor distensibilidad, mayor presión de pulso).

La **presión arterial media** es la media de las presiones arteriales medidas milisegundo a milisegundo, siendo un reflejo más fiable de la perfusión tisular que la presión sistólica o diastólica aisladas. Su valor normal es de 70-105 mmHg. Como la mayor parte del ciclo cardíaco es diastólico, puede estimarse mediante la siguiente fórmula:

$$PA \text{ media} = 2/3 (PA \text{ diastólica}) + 1/3 (PA \text{ sistólica})$$

En el adulto se denomina **hipotensión** a la existencia de una PA media inferior a 60 mmHg, a una sistólica menor de 90 mmHg o a un descenso de más de 40 mmHg sobre la basal; y se considera **hipertensión** (HTA) a cifras superiores a 140/90 mmHg.

Regulación de la presión arterial

La regulación de la presión arterial se puede llevar a cabo por dos mecanismos: uno de acción rápida, pero de escasa duración, y uno de acción lenta pero cuyos efectos son más duraderos en el tiempo.



Regulación rápida de la presión arterial

Se realiza por el sistema nervioso autónomo, siendo su característica fundamental su rapidez de acción (segundos), pero con un papel controvertido en la regulación a largo plazo de la presión arterial (sus receptores tienden a "reajustarse" al cabo de 1-2 días a las nuevas presiones). Actúa mediante dos mecanismos:

- **Los barorreceptores aórticos y carotídeos:** si detectan un aumento de la presión arterial, se produce la inhibición del centro vasoconstrictor y estimulación del centro vagal (ambos alojados en tronco encéfalo), induciendo bradicardia y descenso de la presión arterial para su regulación.
- **Los quimiorreceptores aórticos y carotídeos:** son sensibles a la hipoxemia, al exceso de CO₂ y al exceso de hidrogeniones. En caso de producirse cualquiera de las tres situaciones, elevan la presión arterial mediante la estimulación del centro vasoconstrictor.

Además de los mencionados, existen otros receptores de baja presión en aurículas y arterias pulmonares que detectan cambios de volumen sanguíneo y actúan en consecuencia sobre la presión arterial.

Regulación a largo plazo de la presión arterial

Se realiza fundamentalmente por el riñón, mediante el sistema renina-angiotensina-aldosterona, que es un sistema combinado, íntimamente relacionado con el control de la volemia y la secreción de la hormona anti-diurética (ADH) (Figura 6.2). Estudiarás este sistema con más detalle en la asignatura de Endocrinología.

6.5. Las venas

Además de proporcionar una **vía de paso de regreso al corazón**, las venas cumplen otras funciones, siendo la más importante la de **reservorio de sangre**. De hecho, más de un 40% del volumen circulante se encuentra alojado en las pequeñas venas de la circulación sistémica.

Si se produjera una caída en la presión arterial se desencadenaría una venoconstricción que pondría en funcionamiento todo ese volumen acumulado permitiendo al sistema funcionar casi con normalidad pese a pérdidas hemáticas de hasta el 20%.

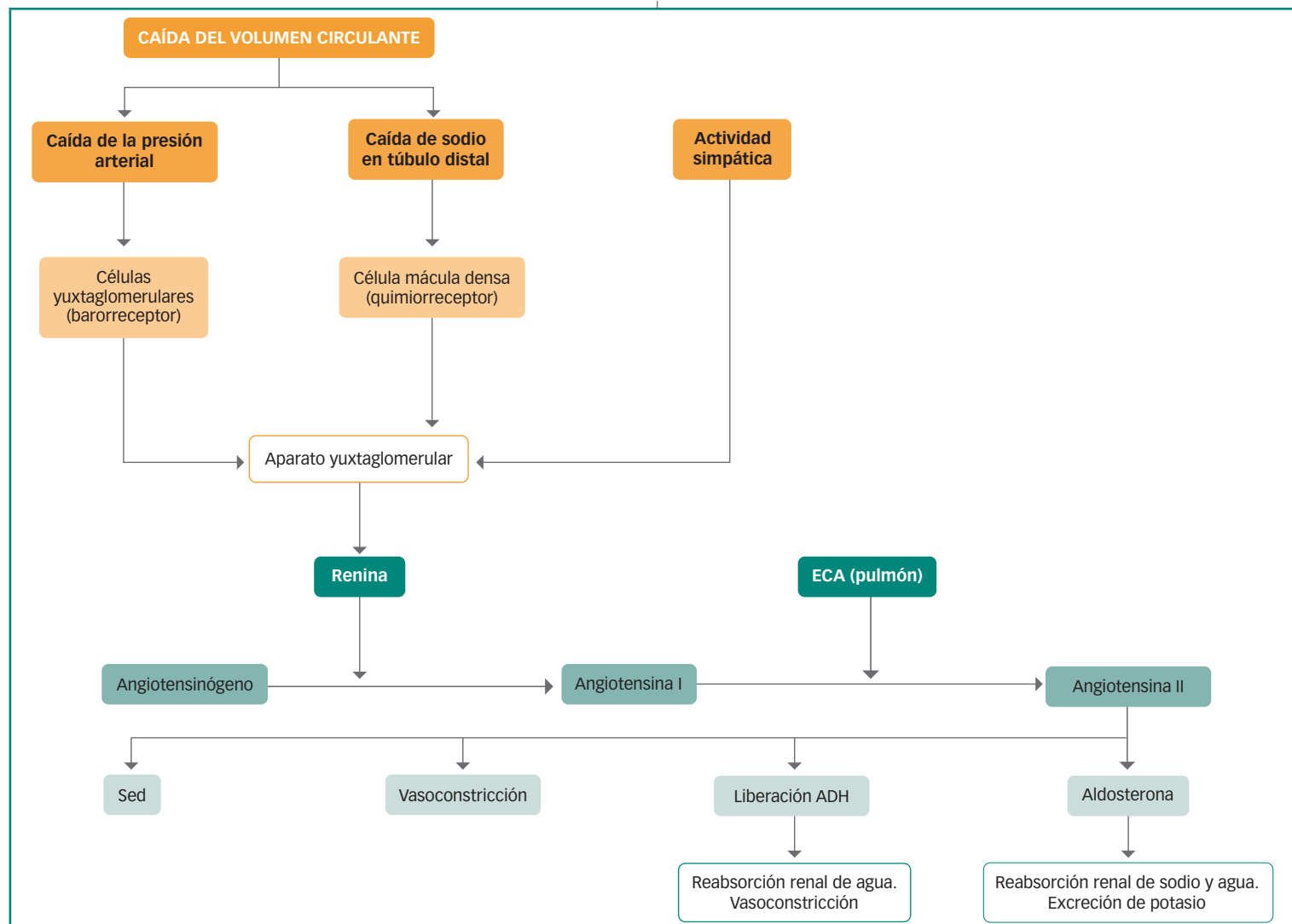


Figura 6.2. Sistema renina angiotensina aldosterona.
ECA: enzima convertidora de la angiotensina



Fisiología del aparato respiratorio

Orientación MIR

Se trata de uno de los temas más preguntados de Fisiología, aunque muchas de las preguntas se imbrican con la fisiopatología que estudiarás también en Neumología y muchas preguntas MIR requieren tener conocimientos de ambas asignaturas para poder contestarse correctamente.

Preguntas MIR

► MIR 22-23, 29

► MIR 21-22, 31

► MIR 20-21, 30-NM

► MIR 19-20, 43

Conceptos clave

- ◉ La presión transpulmonar es la diferencia que hay entre la presión pleural y la presión en el interior de los alvéolos, siendo una medida de la tendencia de los alvéolos al retroceso elástico (presión de retroceso).
- ◉ El surfactante pulmonar es una sustancia tensioactiva que tiende a disminuir la tensión superficial. En la enfermedad por membranas hialinas hay un déficit de surfactante pulmonar por inmadurez.
- ◉ El 50% de la resistencia de la vía aérea es ejercida por la vía aérea superior.
- ◉ La circulación pulmonar es un sistema de bajas presiones.
- ◉ Los vasos pulmonares se vasoconstríen en respuesta a la hipoxia. Dicha respuesta supone un mecanismo de defensa ante el efecto *shunt*.
- ◉ En condiciones patológicas, la pérdida de la superficie global de intercambio es el mecanismo más frecuentemente implicado en el descenso de la difusión.
- ◉ El aumento de iones hidrógeno, el aumento del CO_2 (efecto Bohr), el aumento de la temperatura, y el aumento del 2,3-bis-fosfoglicerato desplazan la curva de disociación de la hemoglobina a la derecha.
- ◉ En condiciones normales la hipercapnia es el estímulo más importante en el control químico de la respiración.



7.1. Introducción

La función última del aparato respiratorio es la de proporcionar oxígeno a los tejidos y retirar el dióxido de carbono. Este sistema se puede dividir en cinco componentes principales:

1. Ventilación pulmonar.
2. Difusión de O_2 y CO_2 a la sangre.
3. Circulación pulmonar.
4. Transporte de O_2 y CO_2 .
5. Regulación de la ventilación.

7.2. Ventilación pulmonar

Se denomina ventilación pulmonar al flujo de entrada y salida de aire que existe entre la atmósfera y los alvéolos pulmonares. Para que exista dicho flujo debe haber un mecanismo que venza la resistencia del aparato respiratorio y genere el movimiento de los gases.

■ Resistencia del aparato respiratorio

El desplazamiento del aire desde la atmósfera a los alvéolos debe vencer dos resistencias:

1. Resistencia no elástica del aparato respiratorio (o resistencia de la vía aérea):

Es la resistencia que se encuentra el aire, como fluido que es, al atravesar la vía aérea. Dicha resistencia está regida por las leyes de la fluidodinámica, siendo el diámetro de la vía aérea su principal determinante (recuerda el tema 6).

Dado que, a medida que progresamos en la vía aérea se va dividiendo en circuitos en paralelo (Figura 7.1), es fácil entender cómo la mayor parte de la resistencia aérea (un 50% del total) está ejercida por la vía respiratoria superior. De hecho, la tráquea y las ocho primeras generaciones bronquiales aportan un 40% de la resistencia aérea, mientras que la vía aérea de pequeño tamaño únicamente supone el 10% de la resistencia en condiciones normales.

Recuerda

- En condiciones fisiológicas, la resistencia que ejerce la vía aérea distal es mucho menor que la que ejerce la vía respiratoria superior. Esta situación se invierte en patologías como el asma.

2. Resistencia elástica del aparato respiratorio:

Los pulmones son unas estructuras elásticas que de forma natural tienden a colapsarse como un globo y a expulsar el aire que contienen, siempre que no exista ninguna presión que los mantenga insuflados. Cuando aplicamos una presión positiva desde el interior del pulmón (como ocurre durante la ventilación mecánica), o bien una presión negativa a nivel pleural, es decir, rodeando la superficie externa del pulmón (como ocurre durante la respiración fisiológica normal), se produce la entrada progresiva de aire. Dicho aire irá estirando el parénquima pulmonar hasta que llegue un punto en el que la fuerza de retroceso iguale a la presión ejercida, con lo que el flujo de aire cesará. Se denomina **distensibilidad** o **compliance** al volumen de aire que entrará en los

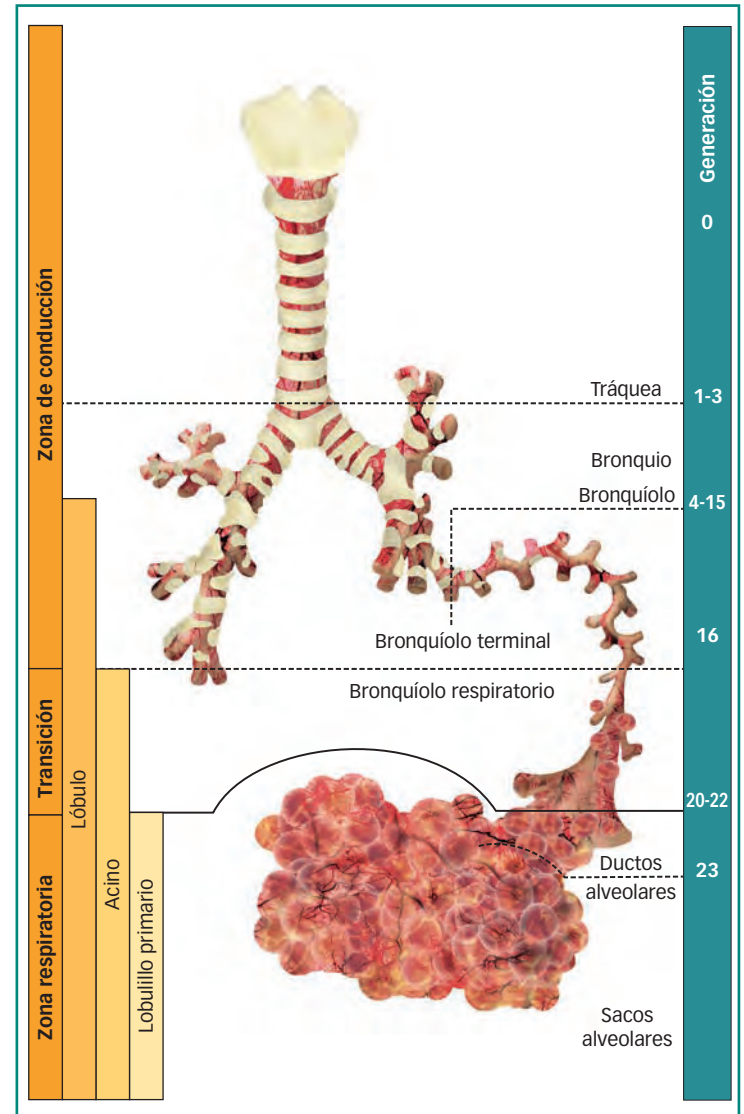


Figura 7.1. División de la vía aérea.

pulmones por cada unidad de presión que apliquemos. La distensibilidad depende de:

1. Las **fuerzas elásticas del parénquima pulmonar** (fibras de elastina y de colágeno).
2. La **tensión superficial** que ejerce el líquido que tapiza las paredes internas de los alvéolos (ver Concepto de tensión superficial y surfactante en el presente capítulo). De esta manera, unos pulmones muy distensibles podrán aumentar mucho su volumen con cambios de presión relativamente pequeños.

Por su parte, la caja torácica es también una estructura elástica cuyo volumen cuando está "aislada", es decir cuando se la separa de los pulmones, tiende a ser algo mayor que cuando la consideramos *in vivo*.

En circunstancias normales, los pulmones se ajustan íntimamente a la pared torácica de forma que las fuerzas y presiones que actúan sobre estas estructuras están interrelacionadas. Así, la tendencia natural de la caja torácica a estar más expandida genera una presión negativa sobre la pleura y la superficie pulmonar de unos $-5 \text{ cm H}_2\text{O}$ que, a su vez, tiende a expandir los pulmones. Esto hace que, en reposo, los pulmones no estén completamente colapsados, sino que contengan cierto volumen de aire, el cual recibe el nombre de **capacidad funcional residual** (CFR) y supone, por así decirlo, el punto de equilibrio del aparato respiratorio (Figura 7.2).

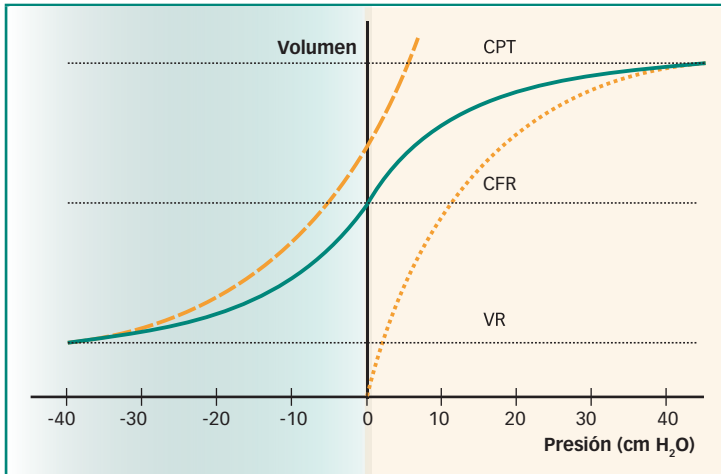


Figura 7.2. Curva de presión-volumen del aparato respiratorio. La curva roja de la izquierda representa la curva presión-volumen de la caja torácica "aislada". La curva roja de la derecha representa la curva presión-volumen de los pulmones "aislados". La curva azul central representa la curva presión-volumen del conjunto pulmones-caja torácica.

CFR: capacidad funcional residual; CPT: capacidad pulmonar total; VR: volumen residual.

Recuerda

- El concepto de presión transpulmonar hace referencia a la diferencia que hay entre la presión pleural y la presión en el interior de los alvéolos, siendo una medida del retroceso elástico pulmonar.

Concepto de tensión superficial y surfactante

Cuando el agua forma una superficie con el aire, las moléculas del agua desarrollan una fuerte atracción entre ellas para intentar mantenerse unidas. Esta atracción recibe el nombre de tensión superficial. A nivel del parénquima pulmonar, dicha tensión supone que las superficies alveolares que están recubiertas de líquido tenderán a unirse, es decir, tenderán al colapso alveolar.

El **surfactante** es una sustancia tensioactiva (una sustancia con la capacidad de disminuir la tensión superficial), que disminuye la tendencia al colapso alveolar y aumenta la distensibilidad pulmonar. Dicho surfactante es sintetizado por los neumocitos tipo II y está formado sobre todo por fosfolípidos (dipalmitoil-fosfatidilcolina-lecitina), iones de calcio y apoproteína.

Recuerda

- El surfactante no completa su secreción hasta la semana 35 de gestación, siendo su ausencia la base de la enfermedad por membranas hialinas.

Mecánica de la ventilación

Durante la inspiración, la expansión de la caja torácica aumenta la presión negativa ejercida sobre la pleura hasta $-7 \text{ cm H}_2\text{O}$, cosa que tracciona de los

pulmones haciendo que entre un volumen adicional de aire. Dicha expansión de la caja torácica se puede realizar por dos vías:

1. Descenso del diafragma.
2. Elevación de las costillas.

En situaciones de reposo predomina el primer mecanismo, mientras que en la respiración forzada se recurre además al segundo.

Por su parte, durante la espiración, el cese de la contracción diafragmática devolverá la caja torácica a su tamaño original y disminuirá la presión negativa sobre la superficie pulmonar, haciendo que sea la propia retracción elástica del parénquima la que expulse el aire al exterior. Durante la espiración forzada se recurrirá además a la acción de los músculos intercostales internos y a los rectos del abdomen (**Tabla 7.1**):

	REPOSO	RESPIRACIÓN FORZADA
Inspiración	Descenso del diafragma	Elevación de las costillas por intercostales externos, esternocleidomastoideo, serrato anterior y escalenos
Espiración	Ascenso del diafragma Retroceso elástico pulmonar	Descenso de la caja torácica: intercostales internos y rectos del abdomen

Tabla 7.1. Músculos que participan en la inspiración y en la espiración.

Recuerda

- La espiración en condiciones normales es un proceso pasivo debido al retroceso elástico pulmonar. Pulmones con mucha distensibilidad (y por tanto con poca elastancia) tendrán problemas para expulsar el aire a la atmósfera.

Ventilación alveolar

Del volumen total de aire que se moviliza en una respiración normal (unos 500 mL por respiración), no todo interviene en el intercambio de gases (captación de O_2 y eliminación de CO_2), sino que parte del volumen (unos 150 mL) renueva el llamado "espacio muerto anatómico" (el aire contenido en la vía respiratoria, tráquea y bronquios). Así pues, la **ventilación alveolar** por minuto (el volumen de aire "real" que alcanza los alvéolos y que por lo tanto participa en el intercambio gaseoso), sería el resultado de multiplicar 350 mL por la frecuencia respiratoria ► **MIR 22-23, 29**.

Como veremos más adelante, el principal parámetro para determinar el estado de ventilación en un individuo (hipoventilación, normoventilación o hiperventilación) es la presión parcial de CO_2 , existiendo una fórmula que relaciona dicho parámetro con la ventilación alveolar:

$$Pa\text{CO}_2 = \frac{0,8 \times V\text{CO}_2}{V_A}$$

Donde $Pa\text{CO}_2$ es la presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial, $V\text{CO}_2$ representa la cantidad total de CO_2 que se produce por minuto resultado del metabolismo celular, V_A es la ventilación alveolar por minuto y 0,863 es la constante de proporcionalidad. De dicha fórmula se puede extraer que, si la ventilación aumenta, la presión parcial de dióxido de carbono disminuirá y viceversa.



Recomenda

- Hipoventilación = CO_2 alto, hiperventilación = CO_2 bajo.

7.3. Circulación pulmonar

■ Presiones en el sistema pulmonar

El sistema vascular pulmonar está formado por una red de vasos que guarda ciertas **diferencias** con los de la circulación sistémica:

1. Los **vasos pulmonares** son **más delgados y distensibles** por lo que la resistencia que oponen al flujo sanguíneo es mucho menor. En consecuencia, las presiones del territorio pulmonar son mucho más bajas que las de la circulación sistémica. De hecho, la presión arterial pulmonar sistólica se sitúa en torno a los 25 mmHg, la presión diastólica en torno a los 8 mmHg y la presión media en unos 15 mmHg.
2. Otra diferencia fundamental es la **respuesta de los vasos a la hipoxia**: la disminución del oxígeno alveolar reduce el flujo sanguíneo alveolar local. En otras palabras, la hipoxia ocasiona una vasoconstricción, efecto opuesto al que se observa en los vasos sistémicos ► **MIR 21-22, 31**. Este fenómeno intenta impedir que alvéolos mal ventilados (con poco oxígeno) sean perfundidos, lo que generaría un efecto *shunt* (se remite al lector al manual de Neumología).

Recomenda

- La hipoxia genera vasoconstricción en la circulación pulmonar.

■ Efecto de la presión hidrostática sobre el flujo sanguíneo pulmonar

La perfusión del parénquima pulmonar no es homogénea. Debido a la presión hidrostática, en bipedestación, la perfusión es mayor en la base del pulmón que en su vértice.

Por otro lado, los vasos pulmonares están distendidos por la presión de la sangre que hay en su interior, pero simultáneamente están comprimidos por la presión del aire alveolar que está en su exterior. Esto nos permite hablar de tres patrones de circulación pulmonar:

- **Patrón 1**: ausencia de flujo durante todo el ciclo cardíaco debido a que la presión capilar es menor a la presión alveolar. Este patrón ocurre únicamente en situaciones patológicas (hipotensión, ventilación mecánica).
- **Patrón 2**: flujo sanguíneo intermitente debido a que la presión capilar es menor a la presión alveolar durante la diástole, pero mayor que la misma en la sístole. Por tanto, únicamente hay circulación durante la sístole. En personas sanas, este patrón puede aparecer de forma fisiológica en los vértices pulmonares ► **MIR 20-21, 30-NM**.
- **Patrón 3**: flujo sanguíneo continuo. La presión capilar es mayor que la presión alveolar durante todo el ciclo cardíaco. En condiciones fisiológicas normales este es el patrón predominante en las bases pulmonares.

■ Efecto del ejercicio sobre la circulación pulmonar

El ejercicio aumenta el flujo sanguíneo en todo el pulmón (aumenta el número de capilares abiertos, así como su diámetro), haciendo que las zonas con patrón 2 pasen a patrón 3. Este aumento de flujo es asumido por la circulación pulmonar, sin un gran aumento de la presión arterial pulmonar.

7.4. Intercambio gaseoso

La membrana alveolocapilar debe permitir el intercambio de gases, CO_2 y O_2 , que difunden por un gradiente de presiones parciales: desde el alvéolo a la sangre en el caso del O_2 , y en sentido inverso en el caso del CO_2 . Dicha membrana está formada por las siguientes capas:

1. Capa de líquido que contiene surfactante.
2. Epitelio alveolar.
3. Membrana basal epitelial.
4. Espacio intersticial entre el epitelio alveolar y la membrana capilar.
5. Membrana basal capilar.
6. Endotelio capilar.

A pesar del elevado número de capas, el grosor promedio de la membrana respiratoria es de solo 0,6 mm.

Por otro lado, hay una serie de factores que afectan a la velocidad en la que se produce la difusión del gas a uno y otro lado de la membrana:

1. Grosor de la membrana: a mayor grosor, menor difusión. Ejemplo: edema pulmonar.
2. Superficie de la membrana: a menor superficie, menor difusión. Ejemplo: enfisema.
3. Coeficiente de difusión del gas: depende de cada gas, siendo 20 veces mayor para el CO_2 que para el O_2 .
4. Diferencia de presión parcial del gas a uno y otro lado de la membrana: cuanto mayor sea esta diferencia, mayor será la difusión del gas.

7.5. Transporte del oxígeno y dióxido de carbono en la sangre

■ Transporte del oxígeno

El oxígeno es transportado en la sangre de dos formas:

1. **Disuelto en sangre**: aproximadamente el 3% (0,003 mL de O_2 por 100 mL de sangre) va disuelto determinado la presión parcial de oxígeno en sangre arterial (PaO_2).
2. **En forma de oxihemoglobina**: el 97% del O_2 se transporta unido a la hemoglobina, de tal manera que cada gramo de hemoglobina saturada transporta 1,34 mL de O_2 .

El porcentaje de hemoglobina saturada de O_2 (es decir, la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno), depende de la presión parcial de O_2 (PO_2). Esta relación (conocida como curva de disociación de la hemoglobina) no es lineal sino sigmoidal (**Figura 7.3**).

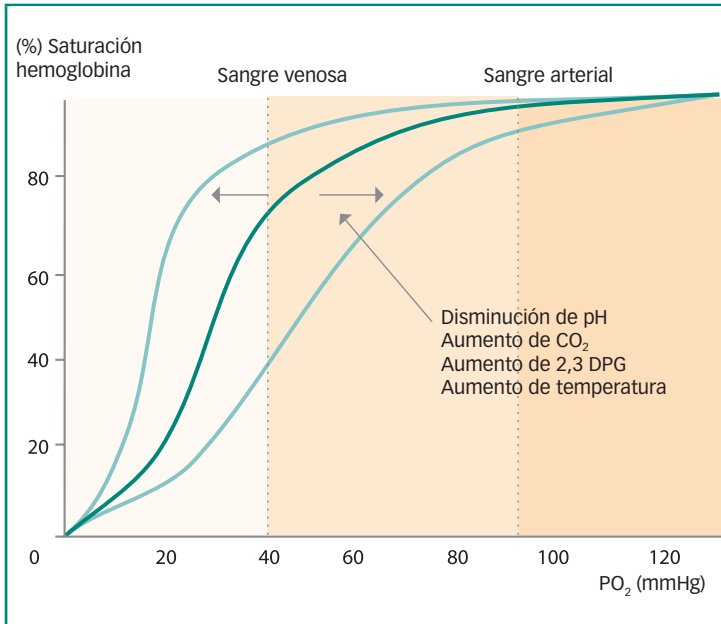


Figura 7.3. Curva de disociación de la hemoglobina.

El hecho de que la relación entre el % de saturación de la hemoglobina y la PO_2 sea sigmoidea, le permite a la hemoglobina actuar como “amortiguador” tisular del oxígeno:

- **En los tejidos periféricos** (donde la presión parcial de oxígeno es baja), la pendiente de la curva es mayor: pequeñas bajadas en la PO_2 harán que la hemoglobina libere grandes cantidades de oxígeno (disminuirá mucho el porcentaje de saturación de la hemoglobina).
- **En los pulmones** (donde la presión parcial de oxígeno es cercana a 100 mmHg), la hemoglobina gana afinidad por el oxígeno, lo que le permite transportar una mayor cantidad de oxígeno (porcentaje de saturación de la hemoglobina cercano al 100%).

Recuerda

- El factor más importante que determina la cantidad de oxígeno unido a la hemoglobina es la presión parcial de oxígeno (a mayor PO_2 , mayor saturación de Hb).

Por otro lado, hay una serie de factores que desplazan la curva de disociación hacia la derecha, disminuyendo, por tanto, la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y haciendo que este se desprenda con mayor facilidad. El **efecto Bohr** establece que, en los tejidos, el CO_2 difunde hacia la sangre, aumentando la presión parcial de CO_2 en sangre y transformándose en H_2CO_3 y H^+ . Los iones H^+ , que se unen a los aminoácidos de la hemoglobina, alteran levemente su estructura y disminuyen su capacidad de transporte de oxígeno. También el propio metabolismo celular aumenta la acidez en los tejidos (aumentan los iones H^+ , por lo que disminuye el pH). Por todo ello, en definitiva, tanto el aumento de CO_2 como de H^+ disminuyen la afinidad de la Hb por el O_2 .

Los **factores** que desplazan la curva de disociación hacia la derecha son:

1. Aumento del CO_2 .
2. Aumento de iones de hidrógeno (disminución del pH).
3. Aumento de la temperatura ► MIR 19-20, 43.
4. Aumento del 2,3-bis-fosfoglicerato (2,3-BPG), un metabolito eritrocitario.

Recuerda

- Además de una baja PO_2 , otros factores que disminuyen la afinidad de la Hb por el O_2 son: un aumento de la acidez, del CO_2 , de la temperatura o del 2,3-BPG.

Transporte de dióxido de carbono

En condiciones normales se transporta un promedio de 4 mL de CO_2 desde los tejidos hacia los pulmones por cada 100 mL de sangre. Dicho transporte puede realizarse de 3 maneras:

1. **Disuelto en sangre:** supone aproximadamente el 7% del transporte de CO_2 .
2. **En forma de bicarbonato:** dentro de los eritrocitos, el CO_2 se combina con H_2O gracias a la anhidrasa carbónica para dar HCO_3^- y H^+ . El hidrogenión es captado por la hemoglobina, mientras que el HCO_3^- difundirá al plasma. La gran mayoría de CO_2 es transportado de esta forma (70%).
3. **En forma de carbaminohemoglobina:** el CO_2 puede reaccionar con los radicales aminos de la hemoglobina para dar carbaminohemoglobina (23%).

EL **efecto Haldane** consiste en la mayor liberación de CO_2 por parte de la hemoglobina cuando está saturada de oxígeno. Esto es debido a que la oxihemoglobina, al ser un compuesto más ácido que la hemoglobina desaturada, tendrá:

- Menor tendencia a combinarse con el CO_2 para formar carbaminohemoglobina.
- Mayor tendencia a liberar el exceso de hidrogeniones que se combinarán con el HCO_3^- para formar nuevamente CO_2 y H_2O .

Como es lógico, este efecto se da sobre todo a nivel del pulmón y es cuantitativamente más importante que el efecto Bohr en el transporte y eliminación del CO_2 .

7.6. Regulación de la respiración

El centro respiratorio está formado por varios grupos de neuronas localizados en el tronco del encéfalo (Figura 7.4).

- A nivel bulbar se encuentran el grupo respiratorio dorsal (encargado de la inspiración) y el grupo respiratorio ventral (encargado de la espiración).
- A nivel protuberancial se encuentra el centro neumotáxico que envía señales inhibitorias al centro bulbar cuando se ha iniciado la inspiración, determinado la profundidad de la mismas, así como la frecuencia respiratoria.

Estos centros recibirán información a través de quimiorreceptores centrales, quimiorreceptores periféricos y mecanorreceptores.

- **Quimiorreceptores centrales** detectan cambios en el líquido cefalorraquídeo: el CO_2 , los hidrogeniones y el aumento de la temperatura actúan por esta vía. En condiciones normales, la hipercapnia (aumento de la presión parcial del dióxido de carbono) es el estímulo más importante en el control químico de la respiración.

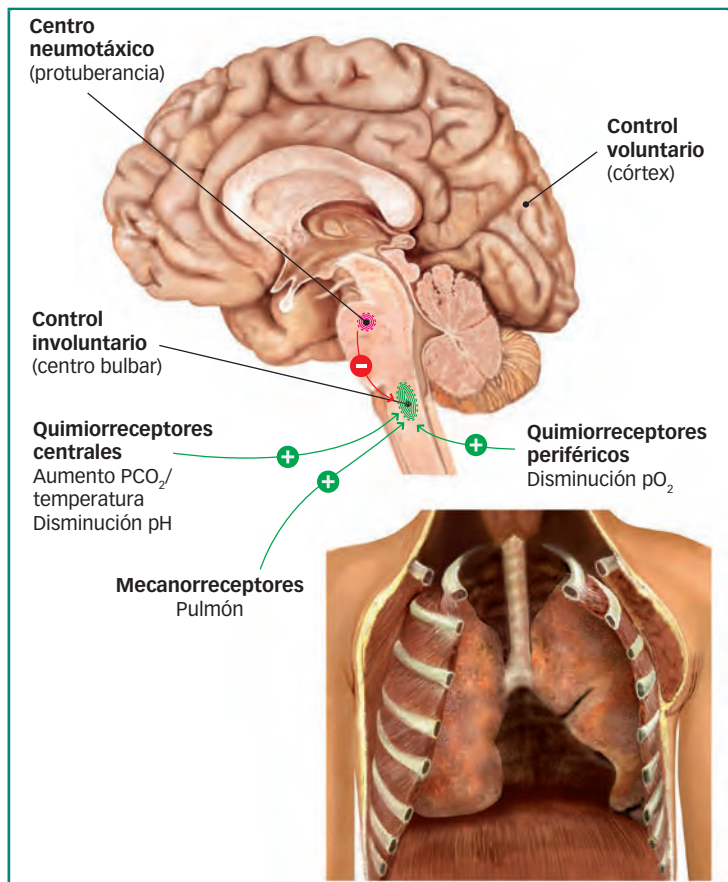


Figura 7.4. Control de la respiración.

- **Quimiorreceptores periféricos** (cuerpos aórticos y carótidos) detectan cambios en la sangre: es el mecanismo de acción fundamental del oxígeno. También existen quimiorreceptores para el CO_2 y H^+ que, aunque son menos potentes que sus homólogos centrales, ejercen sus efectos de forma más rápida.
- **Mecanorreceptores periféricos**: en las paredes de los bronquios y los bronquiolos existen unos receptores de distensión que se encargan de emitir señales inhibitorias cuando detectan una insuflación pulmonar excesiva. Es el llamado **reflejo de Hering-Breuer**.

Recuerda

- La hipercapnia es el estímulo respiratorio más importante en personas sanas. Sin embargo, en pacientes con una retención crónica de dióxido de carbono, el principal estímulo pasa a ser la hipoxemia pues, en pocos días, el centro bulbar se "acostumbra" a trabajar en hipercapnia.



08 Fisiología de la sangre

Orientación MIR

Sin lugar a duda los apartados más importantes de este tema son los referentes al metabolismo del hierro y la parte de hemostasia.

Preguntas MIR

- MIR 23-24, 26
- MIR 19-20, 29

- MIR 17-18, 50-HM

Conceptos clave

- ◉ La mayoría de los factores de la coagulación (excepto el factor VIII) son de síntesis hepática.
- ◉ Los factores dependientes de vitamina K son el II, VII, IX, X y las proteínas C y S.



8.1. Hematopoyesis

La médula ósea es el tejido especializado en la producción de células sanguíneas. En el adulto se encuentra localizado entre las trabéculas del hueso esponjoso del esqueleto axial, cinturas escapular, pelviana y epífisis proximal de fémur y húmero.

La **célula madre pluripotencial** (*Stem Cell*) representa el 0,1% de las células de la médula ósea y será la que dará origen a todos los demás tipos celulares. Dicha célula se replicará y diferenciará en las **células madre mieloides** (precursoras de hematíes, plaquetas, neutrófilos, basófilos y eosinófilos) y en las **células madre linfoides** (que darán lugar a linfocitos B y T).

Algunas células mieloides a su vez darán lugar a las llamadas **células progenitoras** (conocidas como "unidades formadoras de colonias" eritroides, megacariocíticas o granulo-monocíticas). Si bien todas estas células presentan marcadores de membrana específicos, son morfológicamente indistinguibles. La siguiente generación de células está conformada por los **blastos**, células con un aspecto microscópico característico y que, tras un proceso de replicación y diferenciación, darán lugar a las **células sanguíneas maduras** (Figura 8.1).

Los factores de crecimiento son sustancias que pueden regular la proliferación y diferenciación de determinadas estirpes celulares (Tabla 8.1).

Recuerda

- La hipoxia tisular es el regulador más importante de la producción de eritrocitos a través del estímulo de la síntesis de eritropoyetina.

8.2. Fisiología del hematíe

Eritropoyesis

El primer progenitor eritroide propiamente dicho es la unidad formadora de colonias eritroides, la cual es sensible al estímulo de la eritropoyetina. Esta célula se diferenciará progresivamente en proeritroblasto, normoblasto, reticulocito (ya sin núcleo, pero aun con algunos orgánulos citoplasmáticos que le dan un tinte basófilo), y finalmente el hematíe (que ha perdido dichos orgánulos).

Recuerda

- La vitamina B₁₂ y el ácido fólico resultan esenciales para la síntesis de ADN. Su deficiencia da lugar a anemias megaloblásticas.

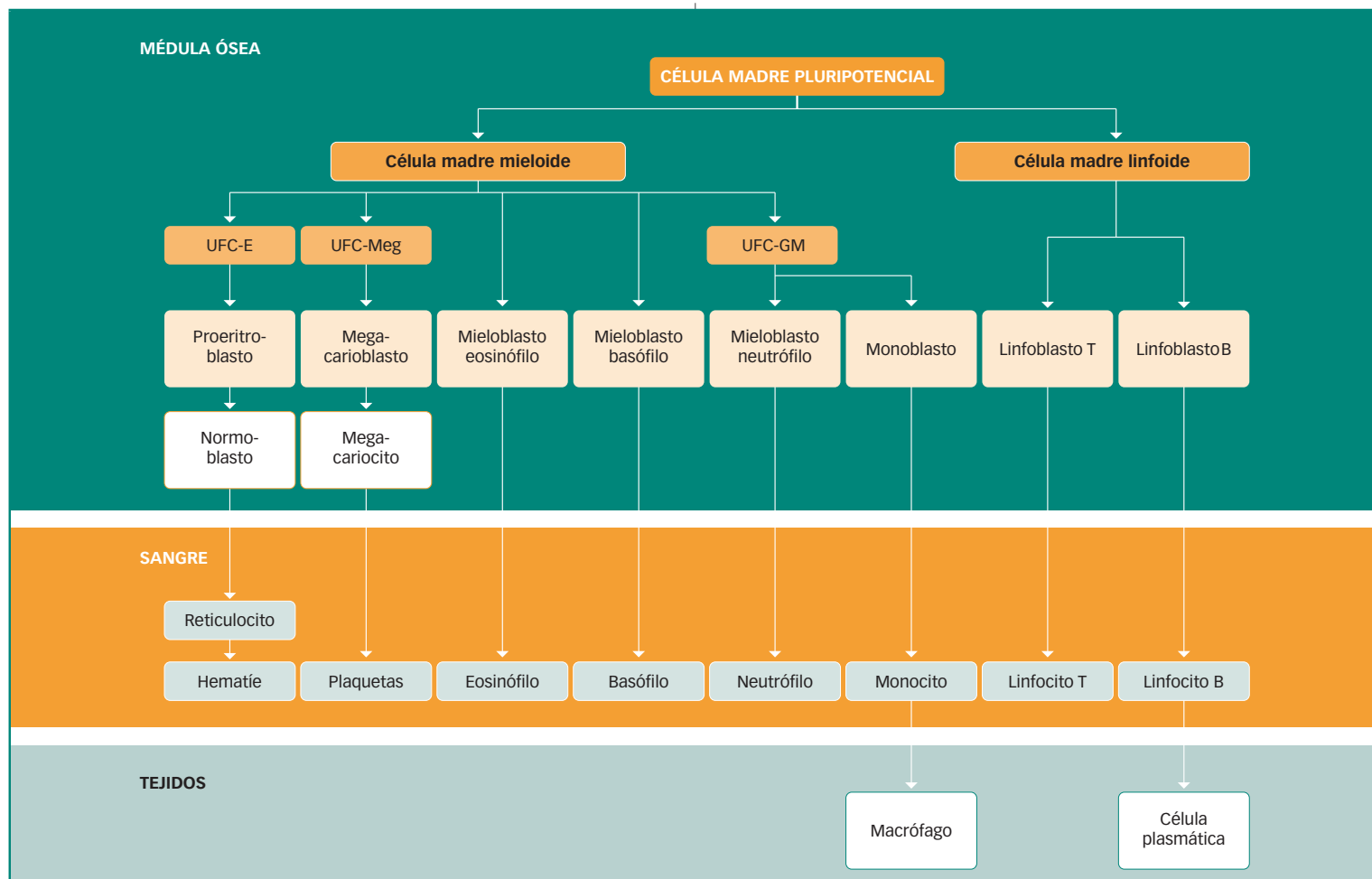


Figura 8.1. Hematopoyesis medular.

UFC-E: unidad formadora de colonias-eritrocitos; UFC-GM: unidad formadora de colonias de granulocitos/monocitos; UFC-Meg: unidad formadora de colonias de megacariocitos.



FACTOR	LUGAR DE SÍNTESIS	ESTÍMULO PARA SU SÍNTESIS	EFFECTO PRINCIPAL
Eritropoyetina	- Riñón (90%) - Hígado (10%)	Hipoxia tisular	Estimula la eritropoyesis
Trombopoyetina	Hígado	Reducción del número de plaquetas	Estimula la trombopoyesis
Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos	Células endoteliales, macrófagos y otras células inmunes	Infecciones	Promueve la síntesis y liberación a sangre de neutrófilos

Tabla 8.1. Factores de crecimiento hematopoyético.

■ Aspectos generales del hematíe maduro

En un adulto sano existen unos 5.000.000/mm³ sangre, lo que los convierte en la célula sanguínea más abundante. El hematíe maduro tiene forma de disco bicóncavo con un volumen de 90 fL, carece de organelas celulares, y aproximadamente el 30% de su volumen lo constituye la hemoglobina. Su vida media es de aproximadamente 120 días.

■ Incorporación de la hemoglobina

La síntesis de hemoglobina comienza en el estadio de proeritroblasto y continúa hasta el estadio de reticulocito. En su formación, una molécula de hemo (constituida por hierro y protoporfirina) se une a una cadena polipeptídica, la globina, para crear una "cadena de hemoglobina". La unión de cuatro de estas cadenas de hemoglobina dará lugar a una "molécula de hemoglobina".

En función del tipo de cadena de globina (alfa, beta, gamma o delta) podemos hablar de hemoglobina A (alfa-2/beta-2), la cual constituye el 97% de la hemoglobina del adulto; hemoglobina A2 (alfa-2/delta-2), que supone un 3%, y la hemoglobina fetal o hemoglobina F (alfa-2/gamma-2), que supone menos de un 1% de la hemoglobina en el adulto (Figura 8.2).

La característica más importante de la molécula de hemoglobina es su capacidad para unirse mediante enlaces débiles y reversibles a las moléculas de oxígeno, permitiendo su captación a nivel pulmonar, transporte sanguíneo y fácil liberación en los tejidos periféricos.

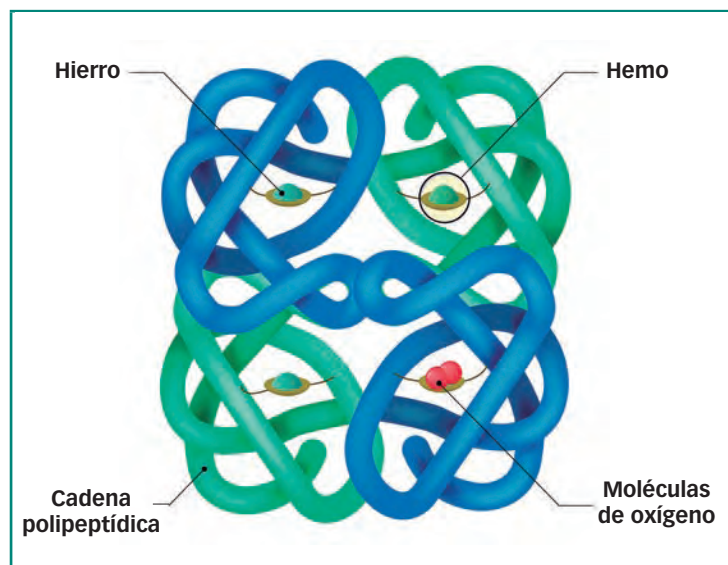


Figura 8.2. Molécula de hemoglobina.

■ Metabolismo del eritrocito

El hematíe carece de mitocondrias, por lo que no puede valerse del ciclo de Krebs para obtener energía. Ello implica que su principal fuente energética será la glucosa, la cual utilizará mediante dos rutas metabólicas:

- **Vía glucolítica (90% de la glucosa):** la degradación de glucosa a piruvato y subsecuentemente en lactato será la principal fuente de ATP; necesaria, entre otras cosas, para el mantenimiento de la bomba sodio-potasio. Además, por esta vía se genera el 2-3 difosfoglicerato (2-3 DPG), sustancia que participa en la cesión del oxígeno a los tejidos periféricos.
- **Vía de la hexosa-monofosfato o vía pentosas fosfato (10% de la glucosa):** su utilidad principal es la de proporcionar el fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH) para reducir el glutatión, que a su vez evita la oxidación de los grupos sulfhidrilo de la hemoglobina ▶ MIR 19-20, 29.

Recuerda

- El déficit de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (un enzima clave en la ruta de las hexosas monofosfato), está implicada en un tipo de anemia hemolítica, el fabismo.

■ Eritrocateresis

El desgaste progresivo de la membrana plasmática de los hematíes a su paso por los capilares sanguíneos los va haciendo cada vez más frágiles y propensos a lisarse, particularmente a su paso por los sinusoides hepáticos y esplénicos. Los hematíes rotos serán retirados por el sistema reticuloendotelial de la circulación sanguínea y sus productos de desecho reciclados:

1. La cadena de globina será degradada para liberar aminoácidos.
2. El hierro será incorporado a la ferritina y posteriormente devuelto a la médula a través de la transferrina.
3. La porfirina del grupo hemo será convertida en pigmentos biliares y eliminada por la bilis.

■ Metabolismo del hierro

El hierro es fundamental en el organismo ya que forma parte de moléculas tan importantes como la hemoglobina, la mioglobina, los citocromos, la peroxidasa o la catalasa. El contenido total de hierro en un varón adulto es de 50 mg/kg de peso, produciéndose una pérdida diaria de 1 mg como consecuencia de la descamación del epitelio gastrointestinal, genitourinario y de la piel (Figura 8.4).

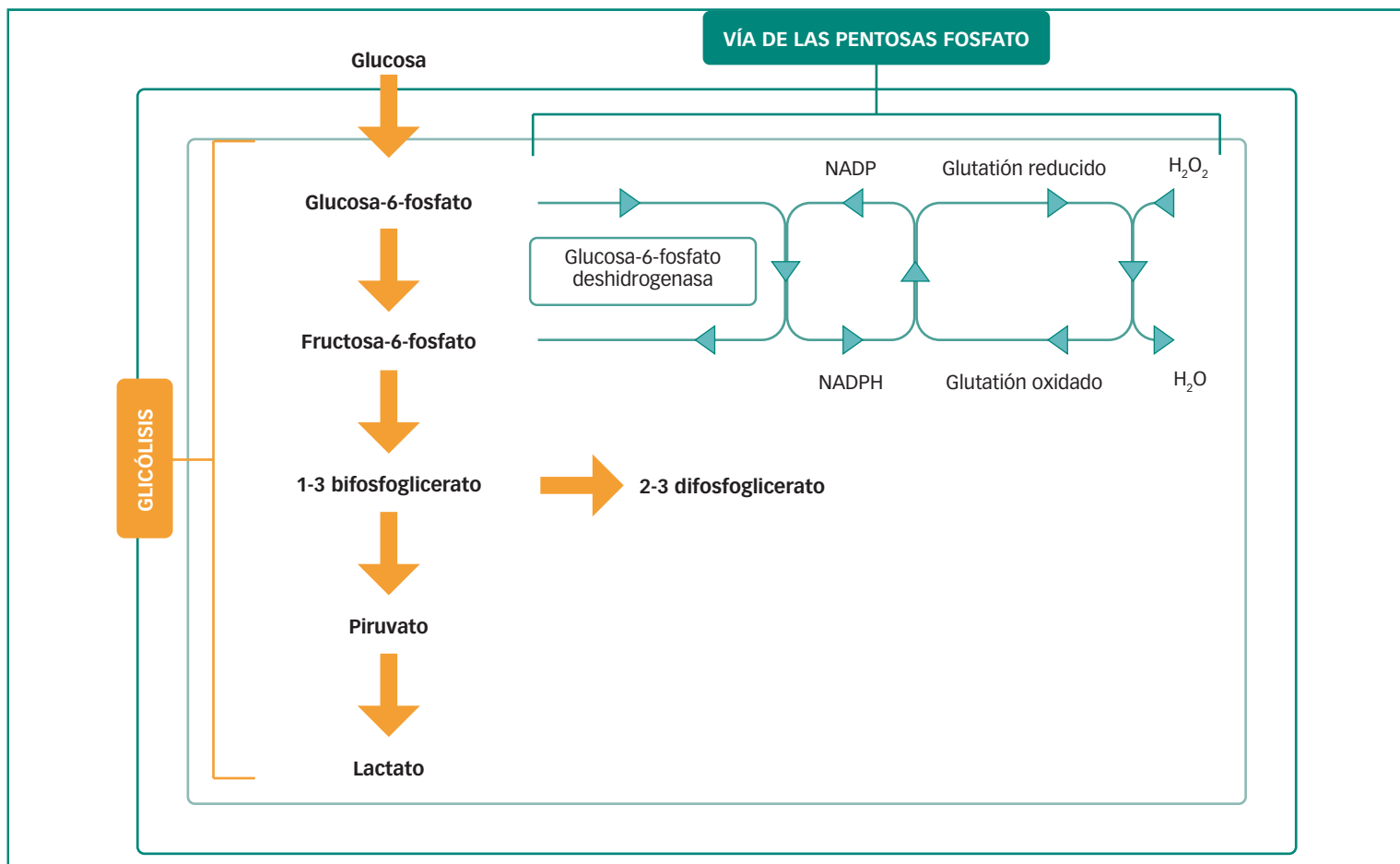


Figura 8.3. Rutas metabólicas del hematíe.

La ingesta diaria de hierro con los alimentos es de 10-30 mg, de los cuales se absorben 1 mg en el duodeno, yeyuno proximal y yeyuno medio.

Dicha absorción, que se produce en su forma ferrosa, se ve incrementada por la acción del ácido gástrico y reducida por la acción de los fitatos o los cereales de la dieta.

Por otra parte, la absorción del hierro en forma hémica es mayor que en forma elemental. Una vez es absorbido, el hierro es transportado en la sangre unido a la transferrina en forma férrica.

A través de la sangre, el hierro llega a los precursores eritroides, pasando posteriormente a las mitocondrias para unirse a la protoporfirina y formar el pigmento hemo.

El hierro que no se utiliza en la hematopoyesis se deposita en los macrófagos en forma de ferritina o hemosiderina.

Cuando los depósitos de hierro se saturan, el hígado sintetiza la hormona hepcidina que reducirá drásticamente la absorción de hierro por el enterocito ▶ MIR 23-24, 26; MIR 17-18, 50-HM.

Recuerda

- La hepcidina también es un reactante de fase aguda que se incrementa en la inflamación crónica.

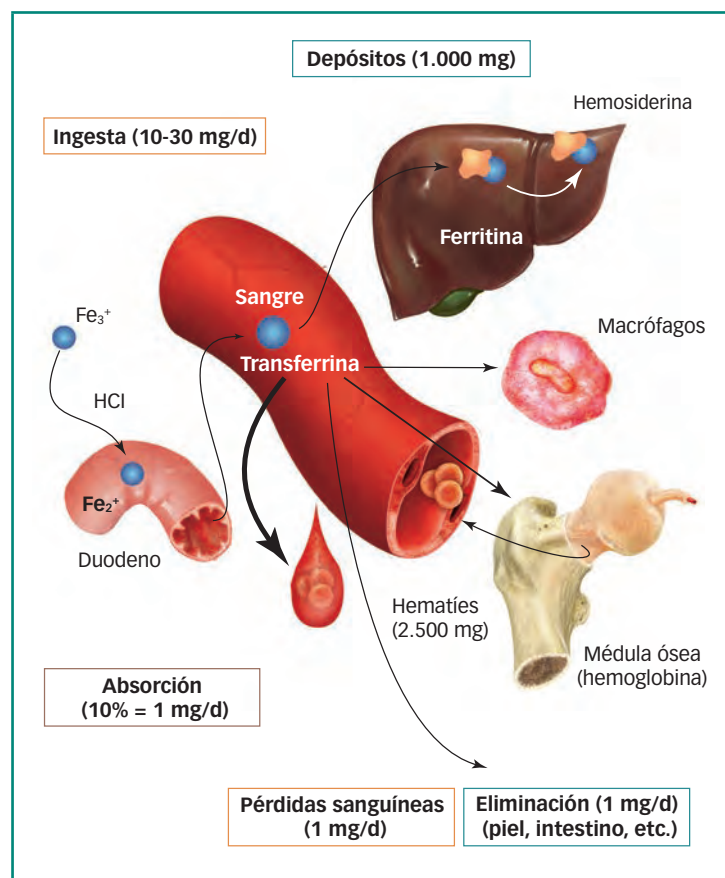


Figura 8.4. Metabolismo del hierro.



8.3. Hemostasia

Tras la rotura de un vaso sanguíneo se pondrá en marcha el sistema de la hemostasia para evitar la pérdida de sangre. Dicho sistema se puede subdividir en dos: la hemostasia primaria y la hemostasia secundaria o coagulación.

■ Hemostasia primaria

Se trata de la respuesta inicial a la ruptura vascular llevada a cabo por el propio vaso sanguíneo y las plaquetas (Figura 8.5). Comprende los siguientes fenómenos:

- **Vasoconstricción:** reflejos nerviosos, espasmos miógenos locales y factores humorales (como el tromboxano A₂) producirán la constricción del vaso lesionado.
- **Adhesión plaquetaria:** a través de la glucoproteína de membrana Ib (Gp Ib) y mediado por el factor de von Willebrand (vW), la plaqueta se adherirá al colágeno del vaso dañado ▶ MIR 05-06, 247.
- **Activación plaquetaria:** la adhesión plaquetaria causará su activación, provocando que:
 - Se hinchen y adopten formas irregulares (emisión de pseudópodos).
 - Liberen gránulos con sustancias que facilitarán la activación y la adhesión plaquetaria (adenosín difosfato [ADP], serotonina, calcio, factores de crecimiento derivado de plaquetas [PDGF], etc.).
 - Produzcan tromboxano A₂ (que junto con el ADP inducirán la activación de plaquetas vecinas).
 - Sufran un reordenamiento de sus fosfolípidos de membrana para participar en la activación de la coagulación.
- **Agregación plaquetaria:** tras activarse, las plaquetas expresarán en su superficie la glicoproteína IIb/IIIa, la cual permite formar “puentes” de fibrinógeno con otras plaquetas, uniéndolas entre sí, y haciendo que crezca el tapón plaquetario ▶ MIR 08-09, 249.

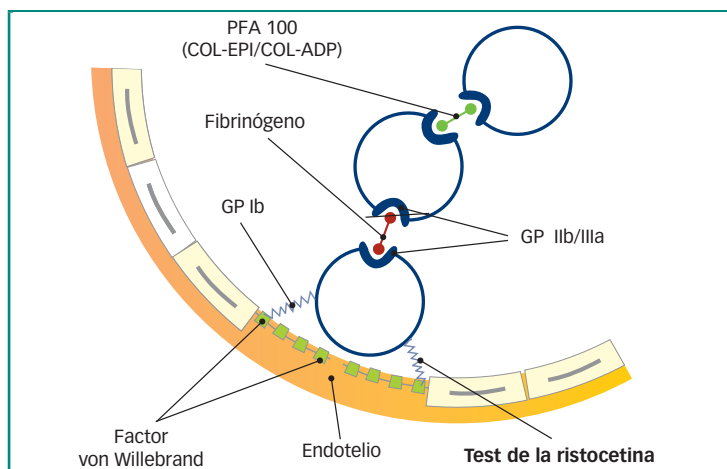


Figura 8.5. Hemostasia primaria.

■ Hemostasia secundaria o coagulación

La hemostasia secundaria implica la activación sucesiva de los llamados “factores de la coagulación”: proteínas plasmáticas de síntesis hepática (excepto el factor VIII), que darán lugar a un coágulo de fibrina (en la Tabla 8.2 se

enumeran todos los factores de la coagulación). Tras su formación, dicho coágulo será invadido por fibroblastos que iniciarán la síntesis de tejido conectivo para la reparación definitiva del vaso.

FACTOR DE LA COAGULACIÓN	SINÓNIMO
Factor I	Fibrinógeno
Factor II	Protrombina
Factor III	Factor tisular
Factor IV	Calcio
Factor V	Proacelerina
Factor VII	Acelerador de la conversión de protrombina sérica
Factor VIII	Factor antihemofílico
Factor IX	Factor de Christmas
Factor X	Factor de Stuart
Factor XII	Factor de Hageman
Factor XIII	Factor estabilizador de la fibrina

Recuerda que la numeración de los factores se realiza por orden de descubrimiento, no por orden de actuación.

Tabla 8.2. Factores de la coagulación.

El proceso de coagulación puede iniciarse por dos vías (Figura 8.6):

- **Vía intrínseca de la coagulación:** este mecanismo se inicia por el propio traumatismo sanguíneo y la exposición de la sangre al colágeno de la pared vascular dañada, que producirá la activación del factor XII y la liberación de fosfolípidos plaquetarios. Posteriormente se activarán de forma sucesiva los factores XI, IX, VIII, X y V.
- **Vía extrínseca de la coagulación:** comienza con la lesión del vaso sanguíneo y los tejidos extravasculares que produce la liberación de un complejo de varios factores conocido como tromboplastina tisular (factor tisular o factor III). Este complejo inducirá la activación sucesiva del factor VII, X y V.

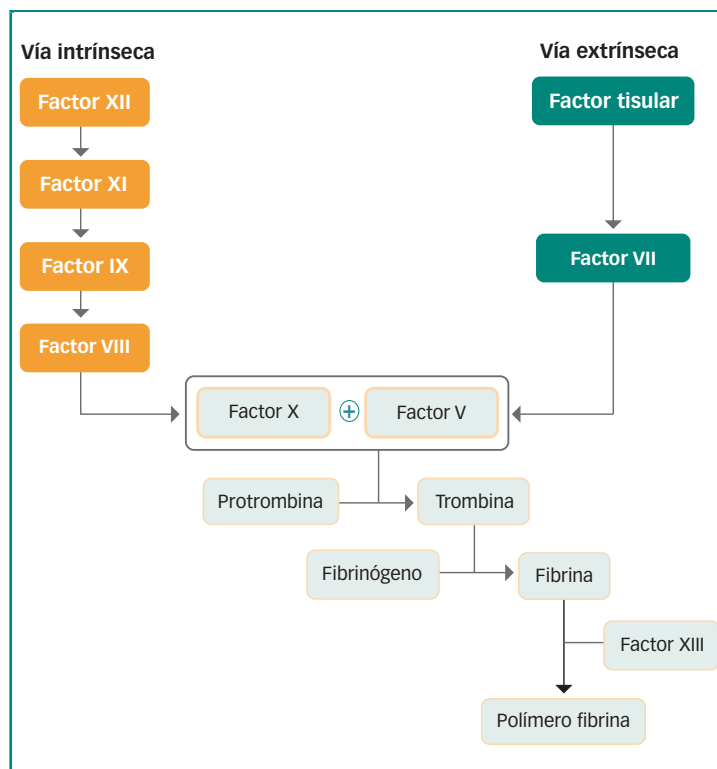


Figura 8.6. Esquema de la coagulación sanguínea.



Como puede verse, ambas vías confluyen en una vía común, la activación de los factores X y V que, junto con el calcio y los fosfolípidos, formarán el llamado **complejo activador de la protrombina**. Este complejo cataliza la conversión de protrombina a trombina, la que, a su vez, actúa sobre la molécula de fibrinógeno para formar los monómeros de fibrina.

Los monómeros de fibrina se unirán entre sí, formando una malla de fibrina sobre el tapón plaquetario que, con la ayuda del factor estabilizador de la fibrina (factor XIII), estabilizará el coágulo.

Recuerda

- La mayoría de los factores de la coagulación son de síntesis hepática, excepto el factor VIII.

Cabe mencionar que la propia trombina amplifica la respuesta hemostática al producir activación plaquetaria, activación de los factores V, VIII, XI y XIII y activación de los inhibidores de la fibrinolisis activados por trombina (TAFI). Por otra parte, pone en marcha el sistema antitrombótico mediado por la proteína C para evitar una respuesta excesiva.

Finalmente, cabe destacar el importante papel que desempeñan los iones calcio y la vitamina K:

- El **calcio** es necesario para la coagulación sanguínea: a excepción de los dos primeros pasos de la vía intrínseca, el resto de las reacciones requiere de la presencia de calcio para producirse.
- La **vitamina K** es imprescindible para la síntesis hepática de los factores II, VII, IX, X y las proteínas C y S.

Recuerda

- Los factores dependientes de vitamina K son el II, VII, IX, X y las proteínas C y S.

Sistema de la fibrinolisis

El plasminógeno es una proteína plasmática que, tras convertirse en plasmina, cataliza la degradación de los monómeros de fibrina. Durante su formación, el coágulo atrapa numerosas moléculas de plasminógeno en su interior que permanecerán inactivas. Posteriormente, el endotelio vascular dañado liberará lentamente un **factor tisular activador del plasminógeno** (t-PA). Esto hará que, días después de que la hemorragia se haya contenido, el plasminógeno se convierta en plasmina y degrade la fibrina para reabsorber el coágulo.

Sistema anticoagulante

Los principales factores que impiden la coagulación sanguínea son:

- **Factores del propio endotelio:** el endotelio vascular posee en su superficie un glicocálix que repele los factores de la coagulación, así como una proteína de superficie, la trombomodulina, que liga la trombina y activa otros sistemas anticoagulantes como el de la proteína C. Además, sintetizan diversas sustancias como las prostaciclina, el heparán sulfato o el óxido nítrico con efecto antiagregante.
- **Antitrombina III:** bloquea la trombina que no se haya quedado adherida al coágulo y que se haya “escapado” a sangre durante la coagulación, siendo su actividad potenciada por la heparina. Es también capaz de inactivar los factores XII, XI, X y IX.
- **Sistema de proteína C-proteína S:** la proteína C se une a la proteína S y produce la inactivación del factor V y del factor VIII y, además, aumenta la liberación del t-PA.



Fisiología del sistema gastrointestinal

Orientación MIR

Se trata de un tema poco preguntado de forma directa. No obstante, como toda la Fisiología, te ayudará a comprender (y ahorrar tiempo) cuando estudies los temas de Digestivo.

Preguntas MIR

► No hay preguntas MIR representativas.

Conceptos clave

- La gastrina, principal estímulo para la producción de ácido clorhídrico, es producida por las células G del antro.
- El péptido insulíntrópico dependiente de glucosa (GIP) es liberado por las células K del intestino delgado y estimula la liberación de insulina.
- Las glándulas oxínticas del estómago están formadas por células principales que secretan el pepsinógeno, y células parietales que secretan ácido clorhídrico y factor intrínseco. Recuerda que el déficit de factor intrínseco produce déficit de B_{12} .
- En el intestino grueso, los movimientos de masas propulsan rápidamente la materia fecal desde el colon transversal hasta el recto. Se producen 3-4 veces al día en relación con las comidas.
- El reflejo intrínseco de la defecación se inicia cuando las heces distienden el recto. Este reflejo es por sí solo bastante débil, por lo que tiene que ser reforzado con el reflejo parasimpático de defecación.
- En el enterocito, la glucosa y la galactosa son transportadas por un mecanismo de cotransporte activo ligado al sodio mediante la proteína transportadora SGLT-1. La fructosa por su parte sigue un mecanismo de difusión facilitada.



9.1. Principios generales de la función gastrointestinal

Histología de la pared gastrointestinal

La pared gastrointestinal está compuesta por las siguientes capas, de fuera a dentro:

1. Serosa.
2. Capa muscular lisa longitudinal.
3. Capa muscular lisa circular.
4. Submucosa.
5. Mucosa. Esta última cuenta además con una capa de fibras musculares lisas dispersas, la *muscularis mucosae* (Figura 9.1).

Desde el punto de vista funcional, la capa muscular lisa circular está compuesta por músculo liso sincitial, cuyo ritmo base está determinado por las **ondas lentas**. Estas ondas lentas, al alcanzar el potencial umbral, darán lugar a un **potencial en espiga**, que a su vez desencadena la contracción muscular.

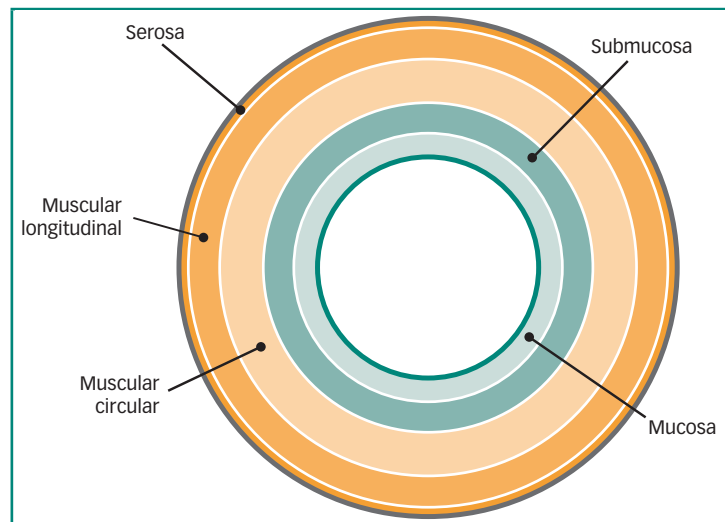


Figura 9.1. Capas de la pared gastrointestinal.

Control nervioso del sistema gastrointestinal

El tubo digestivo posee su propio sistema nervioso, el **sistema nervioso entérico**, que está formado por dos plexos:

1. **Plexo mioentérico de Auerbach**: localizado entre las capas de músculo liso. Se encarga de potenciar la actividad motora gastrointestinal, aumentando la intensidad y la velocidad de las contracciones, así como el tono basal de la pared del tubo digestivo.
2. **Plexo submucoso de Meissner**: localizado en la submucosa. Actúa modulando la secreción, la absorción y la contracción de la *muscularis mucosae* a nivel local en el tubo digestivo.

Por otra parte, todo el tracto digestivo está regulado por el **sistema nervioso autónomo**, de forma que el parasimpático ejercerá un efecto activador sobre el peristaltismo y la secreción glandular, mientras que el simpático tendrá un efecto inhibitor.

Control humoral del aparato gastrointestinal

En la **Tabla 9.1** se resumen las acciones de las principales hormonas del aparato gastrointestinal.

9.2. Funciones motoras y secretoras de los diferentes tramos del tubo digestivo

Boca

Cuando el bolo alimenticio está listo para ser deglutido, un movimiento voluntario de la lengua lo empuja hacia la faringe, desencadenando reflejos: cierre del paladar blando para impedir el paso del alimento a la rinofaringe, cierre de las cuerdas vocales, elevación de la laringe y cierre de

HORMONA	ESTÍMULO PARA SU LIBERACIÓN	LUGAR DE PRODUCCIÓN	EFECTOS
Gastrina	• Distensión pared • Parasimpático (Ach) • Proteínas • Inhibida por ácido	Células G del antro	Estimula la secreción de ácido gástrico
Secretina	• Llegada de quimo ácido al duodeno • Grasas	Células S del intestino delgado	• Inhibe la secreción de ácido gástrico • Estimula la secreción de pepsina • Estimula la secreción pancreática y biliar de bicarbonato
Colecistoquinina	• Proteínas • Lípidos • Ácido	Células I del intestino delgado	• Inhibe el vaciamiento gástrico • Estimula la secreción pancreática de enzimas y bicarbonato y la contracción de la vesícula biliar
Péptido insulíntrópico dependiente de glucosa (GIP)	• Proteínas • Grasas • Hidratos de carbono	Células K del intestino delgado	• Estimula la liberación de insulina • Inhibe la secreción de ácido gástrico
Motilina	• Grasas • Ácido • Sistema nervioso	Células M del intestino delgado	Estimula la motilidad gastrointestinal

Tabla 9.1. Principales hormonas del aparato gastrointestinal.



la epiglotis, relajación del esfínter esofágico superior y, finalmente, aparición de una onda peristáltica faríngea que empuja el bolo alimenticio hacia la porción inicial del esófago.

Respecto a la secreción salival, contiene fundamentalmente ptialina (una amilasa que convierte el almidón en maltosa) y mucina (imprescindible para lubricación y protección).

Esófago

En el esófago se distinguen tres tipos de contracciones:

1. **Peristalsis primaria:** actividad motora coordinada y propulsiva que es una continuación de la peristalsis iniciada por la faringe.
2. **Peristalsis secundaria:** onda propulsiva no desencadenada por la deglución, sino por la distensión de las paredes esofágicas.
3. **Peristalsis terciaria:** contracciones musculares no propulsivas.

En condiciones de reposo, el esfínter esofágico inferior presenta una contracción tónica. Esta contracción se relaja a la llegada de las ondas peristálticas para permitir el paso del bolo alimenticio al estómago.

Recuerda

- La falta de relajación del esfínter esofágico inferior es lo que define la acalasia.

Estómago

Desde el punto de vista motor, el estómago llevará a cabo tres funciones:

1. **Almacenar los alimentos:** en esta función resulta imprescindible el reflejo vago-vagal, que produce la relajación de las paredes del estómago al recibir el alimento, aumentando su volumen de almacenamiento hasta 1,5 litros.
2. **Mezclar los alimentos con las secreciones gástricas para formar el quimo:** se lleva a cabo mediante el mecanismo de **retropulsión**; cada vez que una onda peristáltica envía el quimo hacia el antro, el píloro se contrae haciendo que el alimento “rebote” contra él y se dirija nuevamente hacia el cuerpo gástrico.
3. **Regular la velocidad de vaciado para permitir su procesamiento por el intestino delgado:** en condiciones normales el píloro presenta una contracción tónica que permite que muy poca cantidad del quimo pase al duodeno. La distensión del duodeno, la osmolaridad o la acidez del quimo, la presencia de productos de degradación de las proteínas o la acción de la colecistoquinina estimulan aún más el cierre del esfínter pilórico, reduciendo el vaciado del estómago.

En cuanto a la función secretora, en la mucosa del estómago nos encontramos 2 tipos fundamentales de glándulas tubulares: las glándulas oxínticas y las glándulas pilóricas (Tabla 9.2).

La secreción de ácido clorhídrico por parte de las células parietales está estimulada por:

1. **Gastrina** (la más importante).
2. **Acetilcolina** (inervación parasimpática).
3. **Histamina**.

Y está inhibida por:

1. **Descenso del pH gástrico:** si es inferior a 3, se libera somatostatina por parte de las células D, con efecto inhibitor sobre las células G y las células parietales.
2. **Llegada del quimo ácido al duodeno:** efecto mediado por el reflejo enterogástrico (vía nerviosa) y a través de la liberación de secretina y GIP (vía endocrina).

GLÁNDULAS	LOCALIZACIÓN	COMPOSICIÓN Y SECRECIÓN
Oxínticas	Fundus y cuerpo	• Células mucosas: moco • Células principales (cimógenas): pepsinógeno • Células parietales: ácido clorhídrico y factor intrínseco
Pilóricas	Antro y píloro	• Células mucosas: moco • Células G: gastrina

Tabla 9.2. Glándulas gástricas.

En el estómago, gracias a la acción del ácido clorhídrico, el pepsinógeno se transformará en pepsina, una peptidasa que degradará los polipéptidos en oligopéptidos. Entre los factores que estimulan la secreción de pepsinógeno se encuentran la acetilcolina y la secretina.

Intestino delgado

En el intestino delgado nos encontramos dos tipos de movimiento:

1. **Contracciones de segmentación:** son contracciones concéntricas de mezcla que se producen cada pocos centímetros (confieren al intestino el aspecto de una “ristra de salchichas”), y cuya misión es fragmentar el quimo para aumentar la superficie de contacto con las enzimas pancreáticas (Figura 9.2).
2. **Ondas peristálticas de avance:** similares a las de otros tramos del tracto gastrointestinal. Su velocidad aumenta notablemente tras las comidas en virtud de:
 - **Señales nerviosas**, como el reflejo gastro-cólico mediado por el vago.
 - **Señales hormonales**, como el efecto de la gastrina, colecistoquinina o insulina.

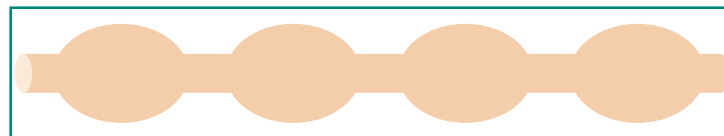


Figura 9.2. Esquema de los movimientos de segmentación.

Al final del íleon nos encontramos con la válvula ileocecal, que impide el retroceso del contenido fecal al intestino delgado. Esta válvula presenta una contracción tónica que aumenta su intensidad con la distensión del ciego.

En cuanto a la función secretora, destaca la producción de moco alcalino por parte de las glándulas de Brunner. Este moco es esencial para proteger a la pared gastrointestinal de la acción de los jugos gástricos, y su producción se ve aumentada por el vago, la secretina y estímulos locales táctiles o irritativos.

Intestino grueso

Las funciones del intestino grueso son la absorción de agua y electrolitos para formar las heces, y su almacenamiento hasta el momento de su expulsión. Para ello se vale de dos tipos de movimientos:



1. **Movimientos haustrales** (movimientos de mezcla): en el intestino grueso, la contracción de la musculatura circular y la musculatura longitudinal (la cual está agrupada en tres bandas longitudinales llamadas tenias) se produce de forma segmentaria, haciendo que las áreas no estimuladas sobresalgan hacia afuera a modo de sacos (**haustros**). La contracción-relajación de dichas haustros expone la materia fecal con la superficie intestinal, lo que facilita la absorción de agua, a la vez que propulsa lentamente el contenido colónico.
2. **Movimiento de masas**: son potentes ondas peristálticas que propulsan rápidamente la materia fecal desde el colon transverso hasta el recto. Dicho peristaltismo ocurre de 3 a 4 veces al día y está en íntima relación con la ingesta a través de los reflejos gastrocólico y duodenocólico.

■ Recto-ano

Cuando las heces penetran dentro del recto surge el deseo de defecar a la vez que se ponen en marcha dos reflejos:

1. **Reflejo intrínseco de la defecación**: la propia distensión del recto produce la contracción de la musculatura rectal y la relajación del esfínter anal interno (de control involuntario). Ambos procesos están mediados por el plexo mioentérico. Por sí solo, se trata de un reflejo débil.
2. **Reflejo parasimpático de la defecación**: la información de la distensión rectal es transmitida por fibras sensitivas a los segmentos sacros de la médula, la cual devuelve (a través de los nervios pélvicos), un estímulo nervioso parasimpático que aumenta considerablemente la intensidad de las ondas peristálticas. Este reflejo parasimpático refuerza al reflejo intrínseco mejorando la eficacia de la evacuación.

No obstante, para que se produzca la emisión de las heces, todavía es necesaria la relajación del esfínter anal externo que está inervado por fibras somáticas del nervio pudendo (control voluntario).

■ Páncreas exocrino

Los acinos pancreáticos son los responsables de secretar los enzimas necesarios para la digestión de los principios inmediatos:

1. **Proteasas**: tripsinógeno, quimiotripsinógeno y procarboxipolipeptidasa; se convierten, dentro de la luz intestinal, en sus formas activas: tripsina, quimiotripsina y carboxipeptidasa respectivamente.
2. **Amilasa pancreática**: encargada de hidrolizar casi todos los hidratos de carbono, excepto la celulosa.

3. **Lipasas**: destacan la lipasa pancreática, la colesterol-esterasa y la fosfolipasa que actúan sobre los triglicéridos, colesterol y fosfolípidos, respectivamente.

Además de los enzimas, las células epiteliales de los conductillos y conductos secretan gran cantidad de agua y bicarbonato que contribuyen a neutralizar el ácido vertido por el estómago.

La secreción pancreática es estimulada por:

1. **Acetilcolina**: liberada por las terminaciones nerviosas, estimula principalmente la secreción enzimática.
2. **Colecistoquinina**: secretada por la mucosa duodenal y yeyunal, estimula principalmente la secreción enzimática.
3. **Secretina**: secretada por la mucosa duodenal y yeyunal, estimula principalmente la secreción de grandes cantidades de bicarbonato.

■ Hígado. Secreción biliar

Las sales biliares secretadas por el hígado ayudan a emulsionar las grasas, es decir, las dividen en gotas más pequeñas, lo que aumenta su superficie mejorando su exposición a las lipasas pancreáticas.

Por otra parte, la bilis también sirve como medio de excreción de productos de desecho como la bilirrubina o el exceso de colesterol sintetizado por los hepatocitos. En su paso por los conductos biliares, a esta secreción inicial se le añade gran cantidad de iones de sodio y bicarbonato secretados por las células epiteliales, secreción potenciada por la secretina.

En la vesícula biliar, la bilis se almacena y se concentra gracias a la reabsorción de sodio y agua. La presencia de alimentos grasos en la dieta estimula la liberación de colecistoquinina que, a su vez, produce la contracción de la vesícula biliar.

9.3. Principios de la digestión y absorción gastrointestinal

El intestino delgado posee unas estructuras especializadas en la absorción de nutrientes (los pliegues de Kerckring, las vellosidades y las microvellosidades) que consiguen aumentar la superficie de absorción casi unas 1.000 veces (**Figura 9.3**).

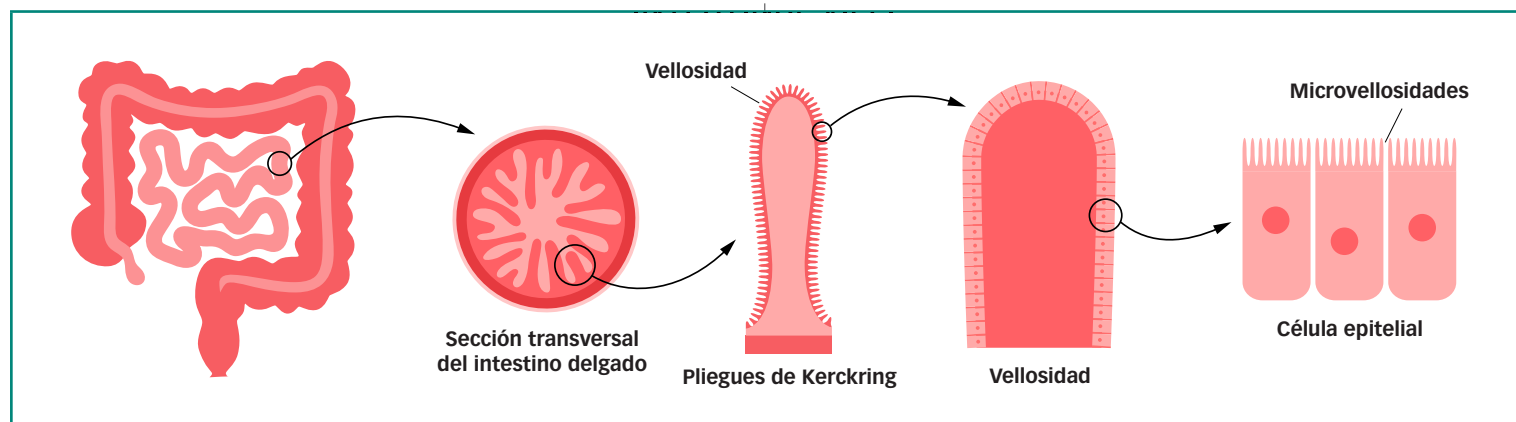


Figura 9.3. Superficie de absorción intestinal.



Además, la propia estructura de la vellosidad presenta una disposición vascular y linfática que facilita la absorción de los principios inmediatos (Figura 9.4).

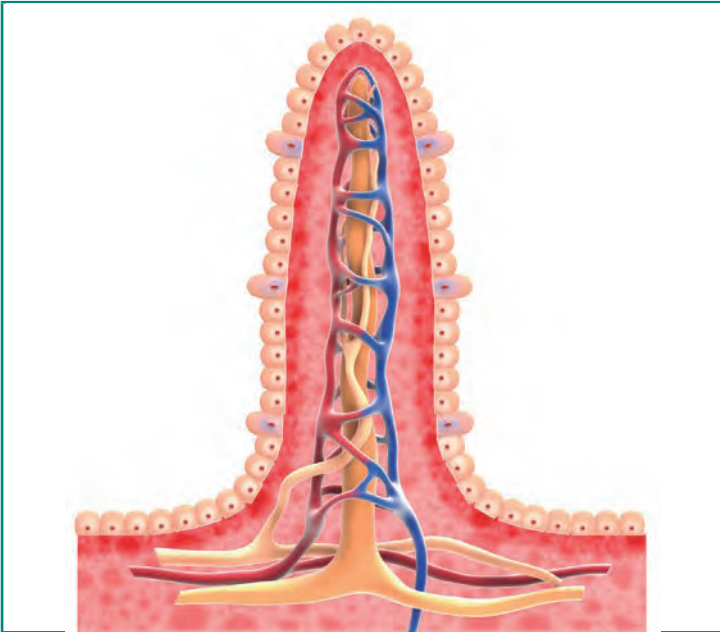


Figura 9.4. Estructura de una microvellosidad.

Sodio, iones y agua

En el intestino delgado, el sodio del interior del enterocito es bombeado activamente a los espacios paracelulares a través de la membrana basolateral, lo que genera un gradiente electroquímico de entrada del sodio desde el quimo al enterocito por el borde apical. Las uniones estrechas entre los bordes apicales de las células epiteliales impiden la retrodifusión de los iones sodio al interior del intestino (Figura 9.5).

Por otra parte, el gradiente osmótico generado en el espacio paracelular arrastra al agua por osmosis a través de las uniones estrechas, permitiendo la absorción de agua.

Los iones hierro, potasio, magnesio, fósforo y calcio también se absorben de manera activa, estando potenciada la absorción de este último por la vitamina D.

Hidratos de carbono

La digestión de los hidratos de carbono comienza en la boca con la ptialina salival que hidroliza el almidón en maltosa y pequeños polímeros de glucosa.

En el intestino, la amilasa completa la hidrólisis del almidón en disacáridos.

Finalmente, es en el borde en cepillo donde, gracias a la acción de las disacaridasas, los disacáridos son convertidos en monosacáridos (lactosa en galactosa y glucosa; sacarosa en fructosa y glucosa; maltosa en dos moléculas de glucosa).

En el enterocito, la glucosa y la galactosa son transportadas por un mecanismo de cotransporte activo ligado al sodio mediante la proteína transportadora SGLT-1.

La fructosa por su parte sigue un mecanismo de difusión facilitada.

Proteínas

Aunque la digestión de las proteínas comienza en el estómago gracias a la acción de la pepsina, la mayor parte de la digestión se produce en el intestino delgado por las enzimas proteolíticas pancreáticas.

De esta manera, la tripsina y la quimiotripsina generan pequeños polipéptidos, la carboxipeptidasa asciende los aminoácidos de los extremos carboxílicos de los polipéptidos, y la elastasa es fundamental para degradar la elastina de la carne.

No obstante, la digestión final de las proteínas en la luz intestinal corre a cargo de los propios enterocitos de las vellosidades.

Estos presentan en su membrana diversas aminopolipeptidasas y dipeptidasas que degradan los polipéptidos en tripéptidos, dipéptidos y algunos aminoácidos, que son transportados hasta el interior del enterocito por un mecanismo de cotransporte activo ligado al sodio (aunque algunos aminoácidos pueden entrar por difusión facilitada).

Ya en el interior de la célula, existen varias peptidasas específicas que rompen los enlaces peptídicos remanentes liberando aminoácidos.

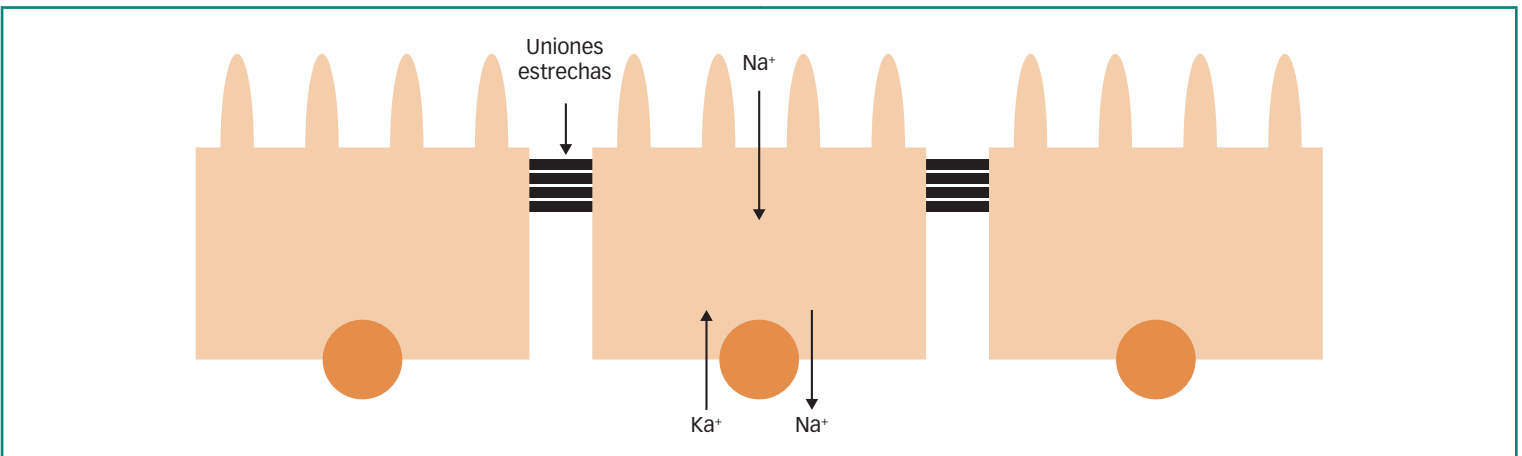


Figura 9.5. Absorción de sodio en la luz intestinal.



■ Triglicéridos

La absorción de las grasas comienza con su emulsión por la acción de los ácidos biliares, lo que aumenta su superficie de contacto con la lipasa pancreática.

Esta enzima es increíblemente potente y, en cuestión de minutos, convierte todos los triglicéridos en ácidos grasos libres y monoglicéridos.

Posteriormente, las sales biliares se unen a los triglicéridos libres formando micelas (lo que evita que los ácidos grasos se vuelvan a combinar con el glicerol para formar triglicéridos) y son transportadas a los bordes en cepillo de la célula intestinal. Sin la acción de estas micelas, únicamente podríamos absorber en torno al 40-50% de las grasas de la dieta.

Una vez en el borde en cepillo, los ácidos grasos y los monoglicéridos entran en el enterocito por difusión simple, donde se recombinarán para formar nuevos triglicéridos.

Los triglicéridos reformados se introducirán en unos glóbulos del aparato de Golgi junto con el colesterol y los fosfolípidos.

Dichos glóbulos son liberados al espacio paracelular por exocitosis, desde donde alcanzan la linfa tras penetrar por el vaso quilífero principal, formando los quilomicrones.

Sin embargo, una pequeña cantidad de ácidos grasos de cadena corta y media son absorbidos directamente por la circulación portal en lugar de ser convertidos en quilomicrones.



10 Metabolismo

Orientación MIR

Se trata de un tema complejo que no debes dejar de estudiar por dos motivos: en primer lugar, han aparecido algunas preguntas de bioquímica en las que los conocimientos fisiológicos nos podían ayudar a descartar opciones y, en segundo lugar, el apartado de los transportadores de glucosa está “de moda” con la aparición de los inhibidores de la SGLT-2. Por otra parte, por el aumento de la obesidad actual, no sería de extrañar alguna pregunta sobre el tejido adiposo.

Preguntas MIR

► MIR 20-21, 26-BQ

► MIR 19-20, 28

► MIR 18-19, 45; MIR 18-19, 47-ED

► MIR 15-16, 39-ED

Conceptos clave

- ⦿ Salvo en el epitelio intestinal y en el túbulo renal, los monosacáridos entran a las células mediante un mecanismo de difusión facilitada a través de los transportadores GLUT.
- ⦿ La glicólisis se produce en el citoplasma, no requiere oxígeno y su misión es la de generar piruvato que luego será empleado en el ciclo de Krebs. En situaciones de anoxia puede suponer una fuente de energía que, aunque ineficiente, puede resultar fundamental.
- ⦿ El ciclo de Krebs ocurre en la mitocondria y es un proceso que requiere de oxígeno.
- ⦿ Cuando una célula alcanza el límite de proteínas que puede almacenar, el exceso de aminoácidos circulantes se descompone hacia otros productos o se utiliza como fuente de energía. Dicho

proceso generará amonio como desecho que debe ser transformado en urea en el hígado.

- ⦿ La albúmina es la proteína plasmática mayoritaria. Participa en el mantenimiento de la presión oncótica y en el transporte de sustancias con una baja solubilidad en plasma como la bilirrubina indirecta (no conjugada).
- ⦿ Prácticamente todos los tejidos, excepto el cerebro y los hematíes, son capaces de utilizar los ácidos grasos como combustible.
- ⦿ Además de la reserva energética, el tejido adiposo también desarrolla funciones de reserva energética, endocrinas, participa en la regulación de la ingesta (leptina) y actúa como protección tanto mecánica como contra condiciones climáticas adversas (termogénesis).



10.1. Introducción

Todos los alimentos energéticos pueden oxidarse para liberar energía que transforme el ADP en ATP. El ATP actúa como “moneda de cambio energética”, ya que la escisión de cada uno de sus radicales fosfatos, libera grandes cantidades de energía que pueden ser empleadas para el transporte de sustancias, contracción muscular, síntesis de sustancias, etc. (Figura 10.1).

10.2. Metabolismo de los hidratos de carbono

Tras su absorción, los monosacáridos (glucosa, galactosa y fructosa), pasan a sangre para ser distribuidos por todos los tejidos. Salvo en el epitelio intestinal y en el túbulo renal, su entrada en las células se produce por un mecanismo de difusión facilitada a través de los transportadores GLUT (Tabla 10.1). Es necesaria la presencia de insulina para que dicha entrada se produzca eficazmente, excepto en el cerebro y en el hígado donde, aun en ausencia de insulina, la glucosa puede ser transportada ► MIR 15-16, 39-ED.

Recordar

- En la diabetes *mellitus* tipo II hay un defecto en la señalización de la insulina que impide que los transportadores GLUT-4 se expresen en la membrana.

Tras su ingreso en la célula, la fosforilación mediada por la **glucoquinasa** impide la retrodifusión de la glucosa a la sangre. Este paso es irreversible salvo en hepatocitos, células del túbulo renal y células intestinales, ya que estas células poseen la enzima glucosa fosfatasa. Tras ser fosforilada, la glucosa puede seguir dos caminos: ser almacenada en forma de glucógeno o ser utilizada para la liberación de energía ► MIR 15-16, 39.

GLUT DIFUSIÓN FACILITADA POR TRANSPORTADORES (TRANSPORTE PASIVO)		SGLT SIMPORTADORES ACOPLADOS AL SODIO (TRANSPORTE ACTIVO SECUNDARIO)
GLUT-1	- Localizado en hematíes y barrera hematoencefálica - Independiente de insulina	SGLT-1 - Localizado en la zona apical del enterocito - Permite la absorción de glucosa y galactosa
GLUT-2	- Localizado en hígado y páncreas - Actúa como “sensor” de los niveles de glucosa - Independiente de insulina	
GLUT-3	- Neuronas - Independiente de insulina	SGLT-2 - Localizado en las células del túbulo proximal de la nefrona - Permite la reabsorción renal de glucosa
GLUT-4	- Músculo, adipocitos, etc. - Dependiente de insulina - Relacionado con la DM-2	
GLUT-5	- Enterocito: permite la absorción de fructosa - Independiente de insulina	

Tabla 10.1. Mecanismos de transporte de glucosa en las células.

■ Almacenamiento en forma de glucógeno

Todas las células del organismo tienen cierta capacidad de almacenar glucosa en forma de glucógeno, pero son los hepatocitos y las células musculares las que lo harán en mayor medida.

■ Utilización de la glucosa para generar energía

El proceso completo de degradación de la glucosa da lugar a la formación de 38 moles de ATP; consta de los siguientes pasos:

- Glucolisis:** múltiples reacciones que dan lugar a la formación de dos moléculas de ácido pirúvico y 2 moles de ATP. Este proceso tiene lugar en el citoplasma y no requiere oxígeno.

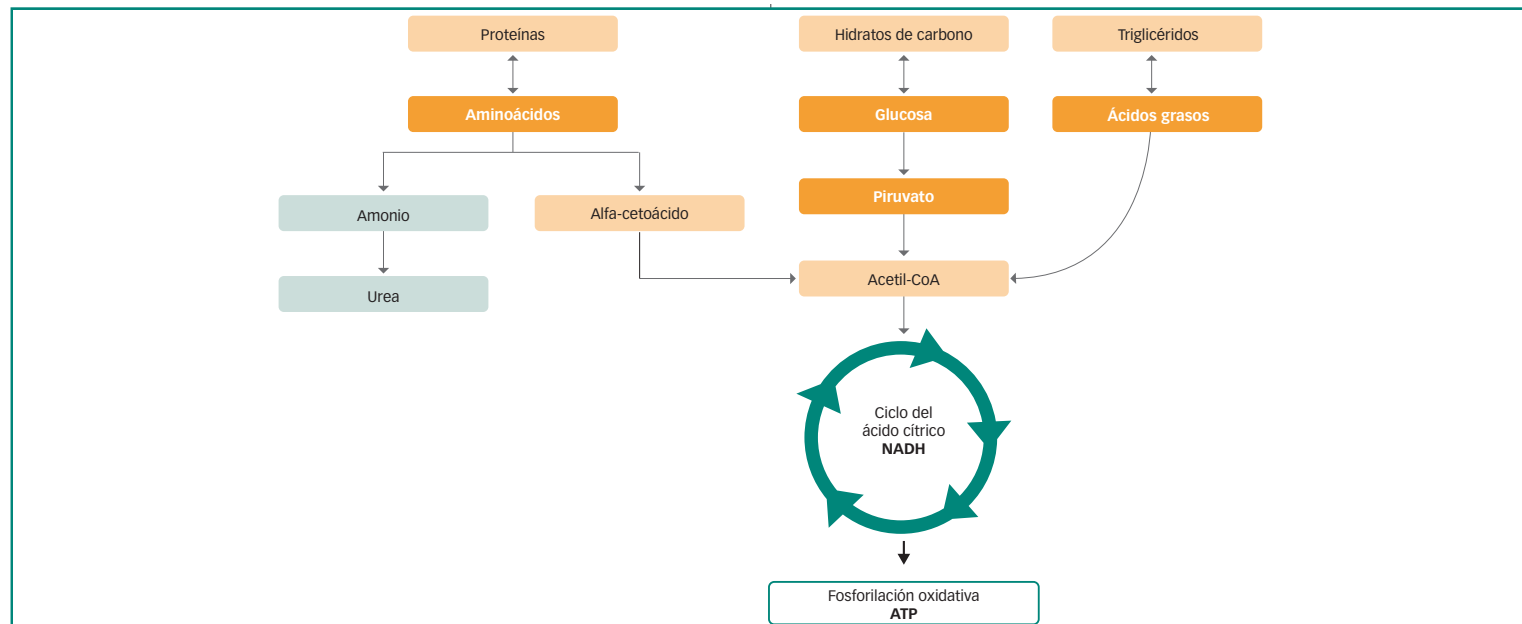


Figura 10.1. Producción de energía a partir de los principios inmediatos.



2. **Conversión de ácido pirúvico en acetil coenzima A.**
3. **Ciclo de Krebs (o ciclo del ácido cítrico):** ciclo de reacciones donde se descompone la porción acetilada del acetil-CoA en dióxido de carbono e hidrógeno. Dicha reacción ocurre en la matriz mitocondrial.
4. **Fosforilación oxidativa (mecanismo quimiosmótico) (Figura 10.2):** el NADH generado en el ciclo de Krebs reducirá (cederá electrones) a los complejos proteicos localizados en la membrana interna de la mitocondria. La reducción de dichos complejos de membrana genera energía, que es utilizada para bombear hidrogeniones al espacio intermembrana mitocondrial. El electrón "salta" de complejo en complejo hasta llegar a su receptor final, el oxígeno, dando lugar a la formación de agua. El acúmulo de hidrogeniones en el espacio intermembrana genera un gradiente electroquímico de forma que, cuando vuelvan a la matriz mitocondrial atravesando la enzima-transportadora ATP-sintetasa, liberan energía que es utilizada por este enzima para convertir el ADP en ATP.

Cabe señalar que, en ausencia de oxígeno, la célula es todavía capaz de generar energía mediante la glicólisis anaeróbica (mecanismo altamente ineficiente ya que solo consigue 2 moles de ATP por mol de glucosa). El piruvato generado en estas circunstancias se transforma posteriormente en ácido láctico.

Recuerda

- La glicólisis ocurre en el citoplasma; el ciclo de Krebs, en la mitocondria.

10.3. Metabolismo de las proteínas

Los productos finales de la digestión de las proteínas son los aminoácidos, que aumentan notablemente su concentración en sangre tras la ingesta. Los aminoácidos entran en las células por mecanismos de transporte activo o de difusión facilitada por un transportador, y son utilizados casi inmediatamente para la síntesis de proteínas celulares.

Muchas de estas proteínas intracelulares actúan como auténticos depósitos de aminoácidos, pues pueden ser rápidamente degradadas, liberando sus aminoácidos a sangre en caso de necesidad. Sin embargo, otras proteínas (como son las proteínas de los cromosomas, las nucleares, el colágeno o las musculares), apenas participan en este almacén reversible.

Por otra parte, las proteínas plasmáticas son un conjunto de proteínas (albumina, fibrinógeno y globulinas principalmente) que, además de sus funciones específicas, pueden ser utilizadas como un almacén de aminoácidos en situaciones de ayuno ▶ MIR 20-21, 26-BQ.

Cuando una célula alcanza el límite de proteínas que puede almacenar, el exceso de aminoácidos circulantes se descompone hacia otros productos o se utiliza como fuente de energía.

Dicho proceso ocurre en el hígado y requiere la desaminación del aminoácido, lo que liberará alfa-cetoácido y el amonio. El alfa-cetoácido acabará ingresando en el ciclo de Krebs, mientras que el amonio, un producto de desecho muy tóxico para el cerebro, será transformado en urea dentro del hígado.

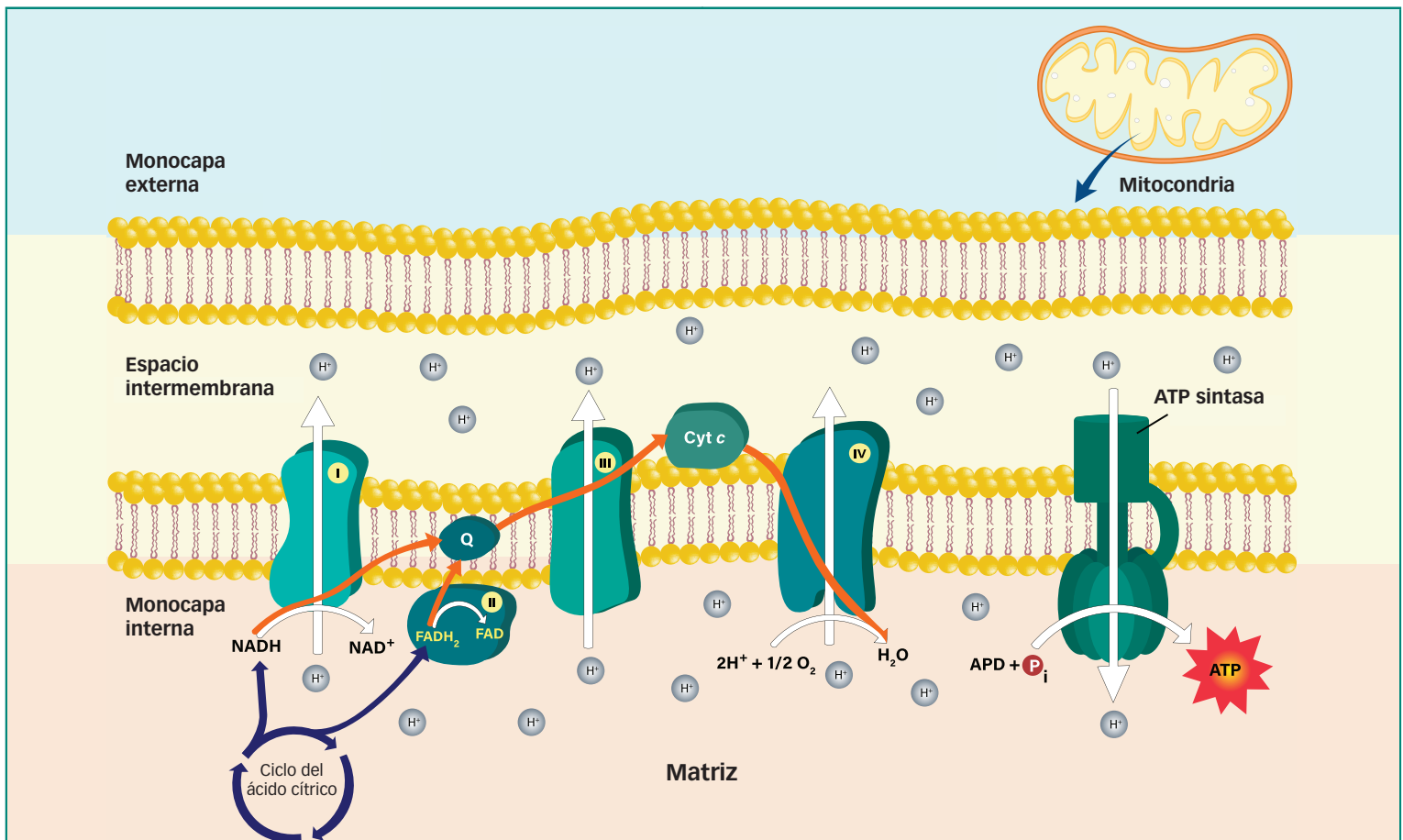


Figura 10.2. Fosforilación oxidativa (cadena de transporte electrónico y quimiosmosis).



Recuerda

- Los trastornos del ciclo de la urea se manifestarán como “crisis de hiperamonemia” en relación a estados catabólicos (fiebre, vómitos, corticoides).

Finalmente conviene recordar que, aun con una dieta carente de proteínas, todos los días se produce la degradación de 20-30 g de proteínas. Es lo que se conoce como **pérdida obligatoria de proteínas**.

Regulación hormonal del metabolismo proteico

En la **Tabla 10.2** se resumen las acciones de las principales hormonas sobre el metabolismo proteico ► **MIR 18-19, 45**:

HORMONA	ACCIÓN
Hormona del crecimiento	- Estimula la síntesis de proteínas celulares - Estimula la lipólisis aumentando el <i>pool</i> de ácidos grasos libres y reduciendo la oxidación de proteínas
Insulina	Estimula la síntesis proteica
Glucocorticoides	Induce el catabolismo proteico, excepto en el hígado, donde estimula su síntesis
Testosterona	Estimula la síntesis proteica a nivel muscular
Estrógenos	Estimula la síntesis proteica, aunque en menor medida que la testosterona
Tiroxina	- Incrementa el anabolismo y catabolismo proteico: - En ausencia de hidratos de carbono y lípidos estimula su degradación - En presencia de aquellos estimula su síntesis

Tabla 10.2. Hormonas que participan en la regulación del metabolismo proteico.

Proteínas plasmáticas

Se llama así al conjunto de proteínas presentes en el plasma sanguíneo, sintetizadas por el hígado (a excepción de las inmunoglobulinas) y dentro de las cuales podemos destacar:

- Albúmina sérica** (55%): participa en el mantenimiento de la presión oncótica y en el transporte de sustancias liposolubles (hormonas esteroideas, bilirrubina indirecta, etc.) ► **MIR 19-20, 28**.
- Globulinas** (38%): son un grupo heterogéneo de moléculas que participan en la función inmunológica y en el transporte de sustancias liposolubles (por ejemplo, lipoproteínas).
- Fibrinógeno** (7%): participa en la formación del coágulo sanguíneo.

10.4. Metabolismo de los lípidos

Utilización de los triglicéridos como fuente energética

La utilización de los triglicéridos como fuente energética requiere su hidrólisis en ácidos grasos y glicerol, los cuales son transportados hasta los tejidos, donde se oxidan para generar energía. Prácticamente todos los

tejidos, excepto el cerebro y los hematíes, son capaces de utilizar los ácidos grasos como combustible.

En el interior de las células, los ácidos grasos son introducidos en las mitocondrias por moléculas transportadoras como la carnitina. Posteriormente, son escindidos en segmentos de dos átomos de carbono que dan lugar a una molécula de acetil-CoA (beta-oxidación de los ácidos grasos). El acetil-CoA formado se introduce en el ciclo del ácido cítrico siguiendo un proceso análogo al que comentamos anteriormente.

Por otra parte, el hígado puede condensar dos moléculas de acetil-CoA para generar cuerpos cetónicos como el acetoacetato y el beta-hidroxibutirato. Ambos difunden libremente por la membrana del hepatocito y son transportados por la sangre hacia los tejidos periféricos donde regeneran el acetil-CoA.

Síntesis de triglicéridos a partir de otros principios inmediatos

Aunque una pequeña fracción de triglicéridos puede sintetizarse *de novo* en los adipocitos, la mayor parte es sintetizado por el hígado y transportado hasta el tejido graso por las lipoproteínas.

Cuando en la dieta hay un exceso de hidratos de carbono, parte del exceso de acetil-CoA proveniente de la glicólisis puede polimerizarse para dar lugar a cadenas de ácidos grasos de 14 a 18 átomos de carbono. La vía glicolítica aportará también el alfa-glicerofosfato, el cual dará lugar al glicerol necesario para unirse a los ácidos grasos y formar triglicéridos. Así pues, la síntesis de triglicéridos depende de la concentración de alfa-glicerofosfato y este, a su vez, depende de la disponibilidad de hidratos de carbono.

En definitiva, cantidades excesivas de hidratos de carbono en la dieta no solo “ahorra grasas” (ya que los glúcidos son preferidos como fuente energética frente a las grasas), sino que también promueve sus depósitos. Por su parte, muchos aminoácidos pueden convertirse en acetil-CoA, que es utilizado para la síntesis de grasas siguiendo los mismos principios.

10.5. Tejido adiposo

El tejido adiposo está formado por fibroblastos modificados que están especializados en el almacenamiento de energía en forma de triglicéridos: los adipocitos. Esta forma de depósito otorga una gran cantidad de energía (9 kcal/g de grasas) en un volumen muy reducido si lo comparamos con glucógeno ► **MIR 18-19, 47-ED**.

Aunque la función de reserva energética es la primordial, el tejido adiposo también lleva a cabo funciones endocrinas, participa en la regulación de la ingesta y actúa como protección tanto mecánica, como contra condiciones climáticas adversas (termogénesis).

Tipos de tejido adiposo

Podemos diferenciar dos tipos de tejido adiposo:

- El tejido adiposo blanco** (amarillo o unilocular).
- El tejido adiposo marrón** (multilocular) (**Tabla 10.3**).



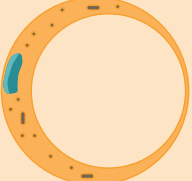
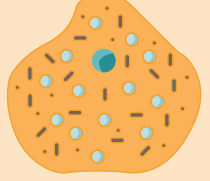
	TEJIDO ADIPOSO BLANCO	TEJIDO ADIPOSO MARRÓN
Morfología	 Células con una única gota de grasa central que ocupa el 90% de la célula	 Tejido muy vascularizado con células con abundantes mitocondrias y múltiples gotas de grasa de pequeño tamaño
Distribución	Forma predominante con una amplia distribución: tejido celular subcutáneo, panículo adiposo, mesenterio, retroperitoneo, etc.	Representa el 2-5% del peso del recién nacido y su localización es interescapular, axilas, nuca y rodeando los grandes vasos. Tiende a disminuir en el adulto
Funciones principales	- Almacén de energía - Amortiguador mecánico - Funciones endocrinas	Termogénesis

Tabla 10.3. Tipos de tejido adiposo.

■ Función endocrina del tejido adiposo

En los últimos años está cobrando importancia la función endocrina del tejido adiposo ya que, a través de la secreción de unos factores proteicos

llamados adipocinas, contribuye a la regulación del metabolismo energético y procesos inflamatorios entre otros (Tabla 10.4):

FACTOR	EFFECTOS BIOLÓGICOS
Vaspin	- Aumenta la sensibilidad a la insulina - Cardioprotectora y antiateroesclerótica
Adiponectina	- Estimula la oxidación de los ácidos grasos, reduce la concentración de triglicéridos plasmáticos y aumenta la sensibilidad a la insulina - Inhibe las fases iniciales de la aterosclerosis
Leptina	- Involucrada en la regulación del apetito y la saciedad - Se ha descrito la resistencia a su función en pacientes con DM 2 y obesidad
Resistina	Aumenta la resistencia a insulina en modelos murinos
Citoquinas (TNF-alfa, IL-1, IL-6)	Participan en la regulación del balance energético

Tabla 10.4. Principales adipocinas y su efecto biológico.

Recomenda

- La leptina es sintetizada por el tejido adiposo y actúa como un sensor de “depósitos llenos”, reduciendo la ingesta de alimentos.



Regulación de la ingesta: obesidad y ayuno

Orientación MIR

Tema que complementa al anterior. Dada su relación con la obesidad, no es de extrañar que, en futuras convocatorias, veamos alguna pregunta sobre la regulación de la ingesta. Por otro lado, en los últimos años han aparecido algunas preguntas sobre la fisiología del ayuno, así que préstale atención a dicho apartado.

Preguntas MIR

► MIR 18-19, 226-ED

► MIR 17-18, 49-ED

► MIR 12-13, 157-PD

Conceptos clave

- ◉ Son sustancias orexígenas: el neuropéptido Y, la proteína relacionada con el agutí, el cortisol, la ghrelina y los endocannabinoides.
- ◉ Son sustancias anorexígenas: la alfa-MSH, el CART, la leptina, la insulina, la colecistoquinina y el péptido parecido al glucagón.
- ◉ Durante el ayuno prolongado, los cuerpos cetónicos serán el principal combustible del cerebro.



11.1. Regulación de la ingesta

Aunque nuestro conocimiento sobre la regulación de la ingesta de alimentos es todavía muy limitado, se sabe que en el hipotálamo hay dos áreas que juegan un papel fundamental en su control: el núcleo *arcuato* y el núcleo paraventricular (Figura 11.1).

En el **núcleo arcuato** se encuentran dos tipos fundamentales de neuronas (Figura 11.2):

1. **Neuronas productoras de alfa-MSH y CART:** la producción por parte de estas neuronas de la hormona estimuladora de melanocitos alfa (alfa-MSH) y del transcrito relacionado con la cocaína y la anfetamina (CART) produce una **disminución** de la ingesta. La actividad de estas neuronas se encuentra aumentada por la leptina y, en menor medida, por la insulina y la colecistoquinina.
2. **Neuronas productoras de NPY y AGRP:** la producción de neuropéptido Y (NPY) y la proteína relacionada con el agutí (AGRP) produce un **aumento** de la ingesta. La actividad de estas neuronas se encuentra estimulada por la ghrelina.

Recuerda

- El péptido parecido al glucagón tiene un efecto anorexígeno.

Ambas neuronas actúan sobre las neuronas del núcleo paraventricular produciendo la sensación de hambre o saciedad según sea el caso. Aparte de las mencionadas, existen otras sustancias que también tienen un efecto sobre la regulación del apetito (Tabla 11.1):

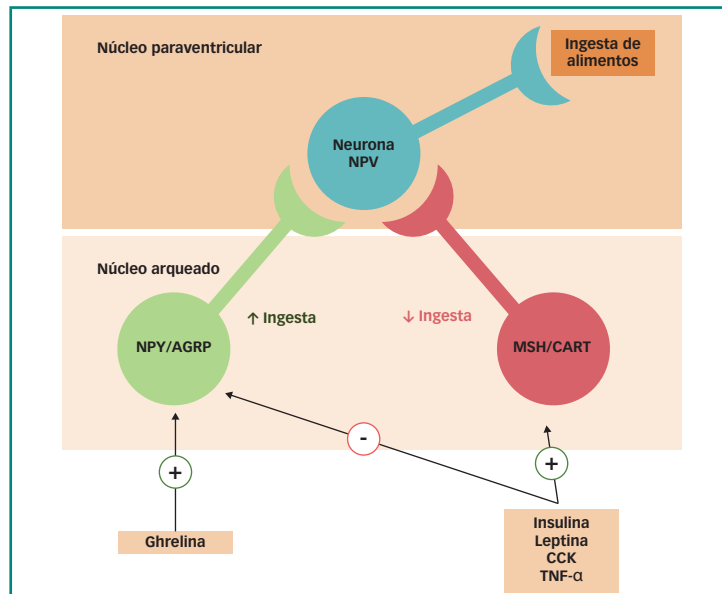


Figura 11.2. Principales vías implicadas en la regulación del apetito. NPV: núcleo paraventricular del hipotálamo.

SUSTANCIAS OREXÍGENAS	SUSTANCIAS ANOREXÍGENAS
Neuropéptido Y	Hormona estimulante de los melanocitos
Proteína relacionada con el agutí	Transcrito relacionada con la cocaína y la anfetamina
Cortisol	Leptina
Ghrelina	Insulina
Endocannabinoides	Colecistoquinina
	Péptido parecido al glucagón

Tabla 11.1. Sustancias implicadas en la regulación de la ingesta.

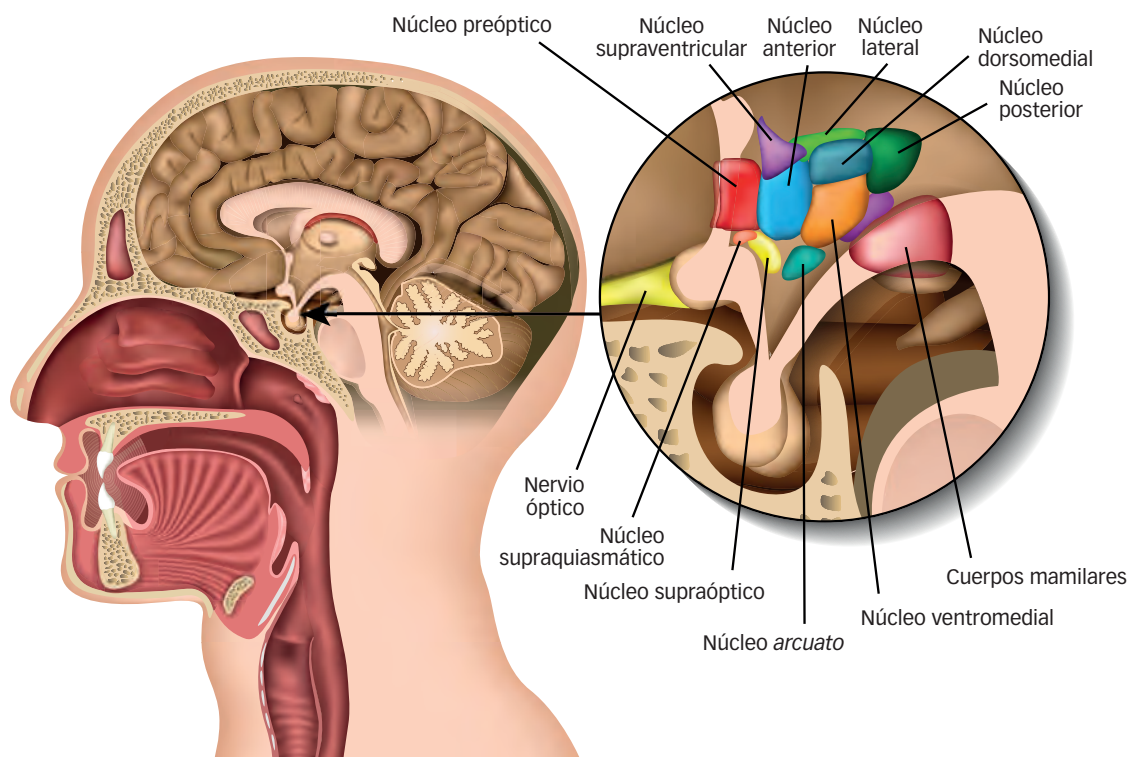


Figura 11.1. Núcleos del hipotálamo relacionados con la ingesta.



11.2. Obesidad

A nivel clínico, la obesidad está definida por un índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 kg/m², considerándose un IMC de 25 a 29,9 kg/m² como sobrepeso.

Para que exista obesidad tiene que producirse un aporte de calorías que exceda las necesidades metabólicas, lo que produce su depósito en forma de tejido adiposo.

La causa última de la obesidad es multifactorial y, aunque la genética del individuo juega un papel importante, parecen más determinantes los hábitos de vida del individuo (dieta, sedentarismo, etc.), tal y como se puede deducir por el rápido incremento de la obesidad en los últimos 30 años

► MIR 12-13, 157-PD.

Recuerda

- En la obesidad existen niveles elevados de leptina, pero una resistencia a sus efectos metabólicos.

11.3. Ayuno

El ayuno es la situación que acontece cuando la ingesta de alimentos no es suficiente como para satisfacer las demandas metabólicas.

En base al consumo de las reservas energéticas podemos dividirlo en:

- **Fase inicial:** en primer lugar, se utilizan las reservas de glucógeno como fuente principal de glucosa, las cuales suelen agotarse a las 24 horas ► MIR 18-19, 226-ED.

Durante esta fase hay una importante degradación de proteínas para la neoglucogénesis.

- **Fase intermedia:** las grasas pasan a convertirse en el combustible principal. Se reduce la neoglucogénesis hasta un cuarto de su valor inicial, lo que disminuye la degradación de proteínas.

En esta fase, los cuerpos cetónicos procedentes del hígado serán el principal combustible del cerebro ► MIR 17-18, 49-ED.

- **Fase final:** cuando los depósitos de grasa se han agotado, vuelve a existir un importante consumo de proteínas, ya que son la única fuente energética disponible.

La degradación de proteínas esenciales para el funcionamiento celular lleva al fallo sistémico y a la muerte.



2 Fisiología del sistema nervioso

Orientación MIR

Tema largo que aglutina varios subtemas. De la fisiología del sistema sensitivo han preguntado sobre la sensibilidad dolorosa. Del sistema motor han preguntado sobre todo el origen y las vías anatómicas del sistema piramidal. De la fisiología de las funciones superiores suelen preguntar sobre las alteraciones del lenguaje. Gran parte de lo que estudies en este tema lo completarás con la fisiopatología que verás en Neurología.

Preguntas MIR

► MIR 20-21, 98-NR

► MIR 12-13, 208

Conceptos clave

- ◉ El aumento de la intensidad de un estímulo implica un aumento en la frecuencia de disparo de un receptor sensitivo.
- ◉ El tacto fino viaja por el sistema de los cordones posteriores, mientras que la sensibilidad grosera y termoalgésica viaja por el sistema anterolateral.
- ◉ La sensibilidad dolorosa no presenta adaptación.
- ◉ El dolor referido se produce cuando fibras nerviosas que transportan el dolor visceral hacen sinapsis en la médula con neuronas sensitivas que recogen la sensibilidad de un dermatomo.
- ◉ El sistema piramidal parte de la corteza motora primaria, la corteza motora secundaria y la corteza motora suplementaria. Sus axones bajan por la cápsula interna y por los haces espinotalámicos hasta hacer sinapsis en el asta anterior de la médula con la segunda motoneurona.
- ◉ El vestibulocerebelo se encarga del equilibrio, el espinocerebelo se encarga de coordinar los movimientos de las extremidades y el cerebrecerebelo participa en los movimientos voluntarios secuenciales.
- ◉ Los ganglios de la base participan en la graduación de la intensidad de los movimientos, en la ejecución de patrones complejos aprendidos y en el patrón cognitivo de secuencias motoras.
- ◉ El área prefrontal participa en la regulación de la conducta social, en la iniciativa y en la planificación. Su alteración es típica en la demencia de Pick.
- ◉ Afasia de Broca: comprensión conservada, tendencia al mutismo. Afasia de Wernicke: comprensión alterada, lenguaje verborreico y sin sentido.
- ◉ La melatonina participa en la regulación del reloj biológico y su déficit se ha relacionado con los trastornos del sueño en paciente mayores.



12.1. Sensibilidad

■ Características generales de los receptores sensitivos

Los receptores sensitivos son estructuras encargadas de traducir estímulos fisicoquímicos en impulsos nerviosos. Existen diferentes tipos de receptores (**Tabla 12.1**) que pueden responder a un tipo específico de estímulo (modalidad). Así pues, cuando un estímulo físico (mecánico, térmico, químico o electromagnético) incide sobre el receptor adecuado, es capaz de producir cambios en su permeabilidad iónica y, por ende, modificar su potencial de membrana (llamado aquí **potencial receptor**).

Cuando este potencial alcance el umbral se produce un potencial de acción, que se propaga por la fibra nerviosa asociada. Esta información viaja por los haces nerviosos hasta el SNC para ser procesado. Como ves, todos los estímulos que recibimos son transformados, de una u otra manera, en estímulos eléctricos, por lo que nuestra capacidad para diferenciar entre las diferentes modalidades se basa en la región del encéfalo, donde termina el impulso.

TIPO DE RECEPTOR	SENSIBILIDAD QUE RECOGE
Mecanorreceptor	Deformación física
Termorreceptor	Cambios de temperatura
Nociceptor	Presencia de daño físico o químico
Fotorreceptor (electromagnético)	Fotones que inciden sobre la retina
Quimiorreceptor	Variaciones en la concentración de sustancias

Tabla 12.1. Tipos de receptores sensitivos y estímulos que detectan.

Por otra parte, cuanto más intenso sea un estímulo, mayor será el aumento de su permeabilidad a los iones, lo que supone una despolarización más rápida de la membrana del receptor y, en última instancia, una mayor frecuencia de disparo de potenciales de acción.

Recuerda

- El aumento de la intensidad de un estímulo implica un aumento en la frecuencia de disparo de un receptor sensitivo.

Finalmente, cabe mencionar que los receptores tienen la capacidad de adaptarse de manera parcial o total a un estímulo mantenido con el paso del tiempo. En función del tiempo que tardan en adaptarse distinguimos:

- Receptores de adaptación lenta o **tónicos**: su frecuencia de disparo apenas varía mientras se mantiene el estímulo. Ejemplo: receptores del dolor.
- Receptores de adaptación rápida o **fásicos**: receptores que solo se activan cuando cambia la intensidad del estímulo. Son especialmente útiles cuando se requiere “predecir” un fenómeno. Un ejemplo son los receptores de los conductos semicirculares, cuyo estímulo permite al cerebro predecir dónde estará el cuerpo 2 segundos después de iniciar un giro.

■ Sensibilidad táctil y posicional

La sensibilidad táctil es recogida por los mecanorreceptores, de los cuales se conocen seis clases (**Figura 12.1**):

1. Terminaciones nerviosas libres.
2. Corpúsculos de Meissner.
3. Discos de Merkel.
4. Órganos terminales de pelo.
5. Terminaciones de Ruffini.
6. Corpúsculos de Pacini.

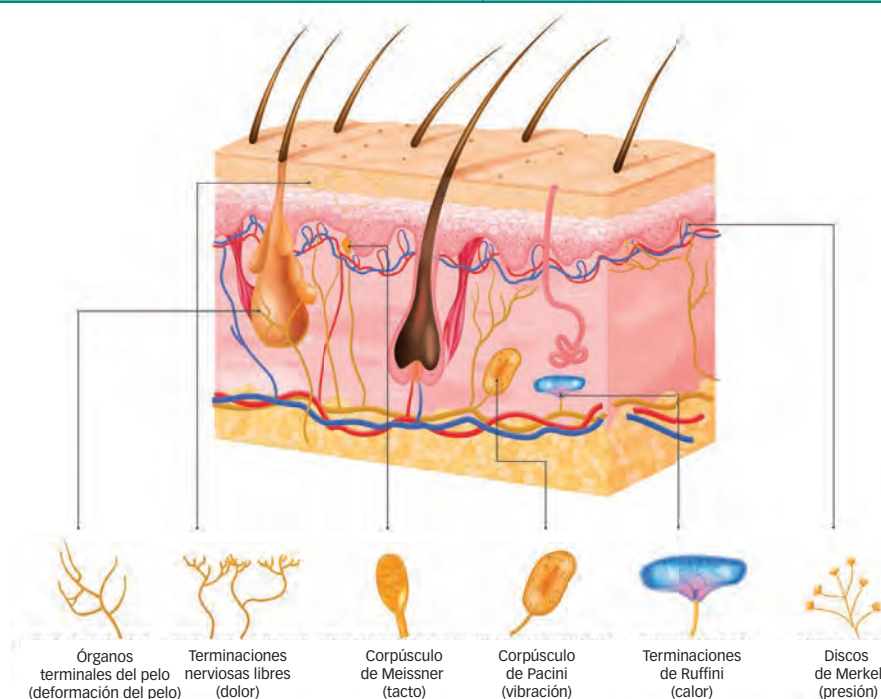


Figura 12.1. Terminaciones nerviosas de la piel.



La mayoría transmitirán sus impulsos por fibras nerviosas mielínicas de tipo A-beta, excepto las terminaciones nerviosas libres, que suelen transmitir por fibras A-delta o C.

En su camino hacia el sistema nervioso central, estas fibras pueden seguir dos vías principales (**Figura 12.2**):

1. **Sistema columna dorsal-lemnisco medial:** conduce impulsos de discriminación táctil fina, vibratoria y propiocepción.

Se inicia en el ganglio dorsal sensitivo (neurona de primer orden sensitivo), entrando por la raíz posterior, y asciende sin hacer sinapsis por las columnas posteriores de la médula ipsilateral, en forma de los fascículos de Goll (grácil) que conduce la información de los miembros inferiores, y Burdach (cuneiforme) que conduce la información de los miembros superiores.

Esta neurona de primer orden hace sinapsis con la neurona de segundo orden en los núcleos bulbares bajos de Goll y Burdach, cruzando a nivel del bulbo al lado opuesto, formando el lemnisco medial y acabando en el núcleo ventral posterolateral del tálamo, donde hará sinapsis con la neurona de tercer orden.

Se trata de una vía rápida y presenta un alto grado de orientación espacial con respecto al origen del estímulo.

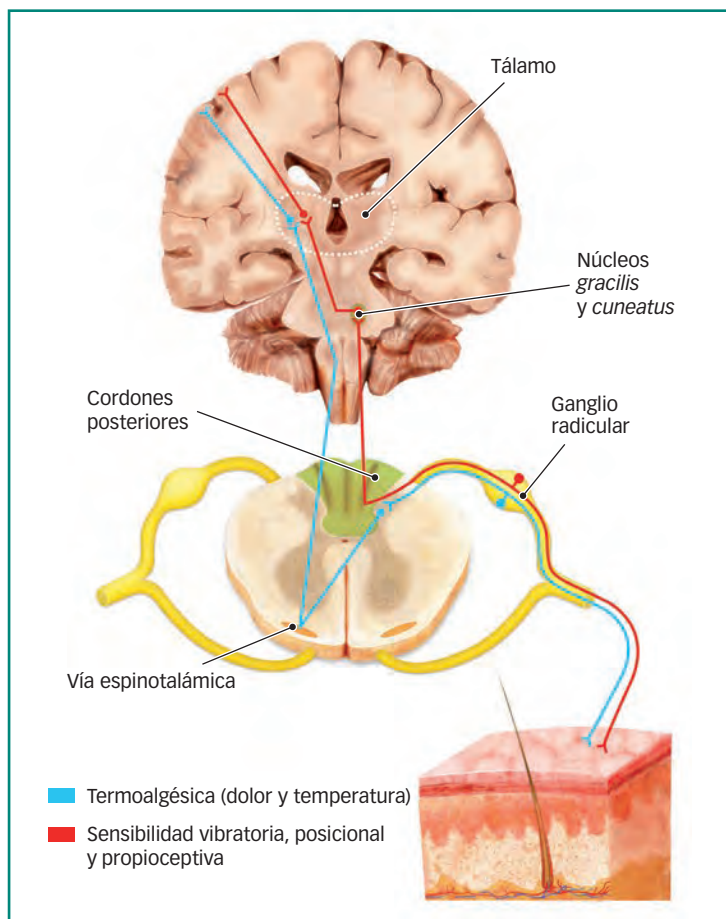


Figura 12.2. Vías de la sensibilidad táctil.

2. **Sistema anterolateral:** conduce el tacto grosero, la temperatura y el dolor.

Al igual que la vía anterior, se inicia en el ganglio dorsal sensitivo (neurona de primer orden) pero, tras entrar por la raíz posterior, hace sinapsis con la neurona de segundo orden en las astas dorsales de la sustancia gris medular.

Tras cruzar al lado opuesto de la médula, asciende por las columnas blancas anteriores y laterales (sistema anterolateral), para terminar a todos los niveles del tronco, y también en el núcleo ventral posterolateral del tálamo, donde hace sinapsis con la neurona de tercer orden. A diferencia del sistema columna dorsal-lemnisco medial, el sistema anterolateral:

- Es más lento.
- Tiene menor localización espacial.
- Tiene peor graduación de intensidad.
- Su capacidad de transmitir señales rápidas y repetitivas es escasa.

En ambas vías, las neuronas de tercer orden se dirigen desde el tálamo hasta la corteza somatosensorial del lóbulo parietal, donde existe una representación corporal llamada **homúnculo sensitivo** de Penfield. Esta representación presenta un volumen desigual de corteza dedicado a cada región, de forma que las superficies corporales con mayor número de receptores están representadas en áreas más extensas de la corteza (**Figura 12.3**).

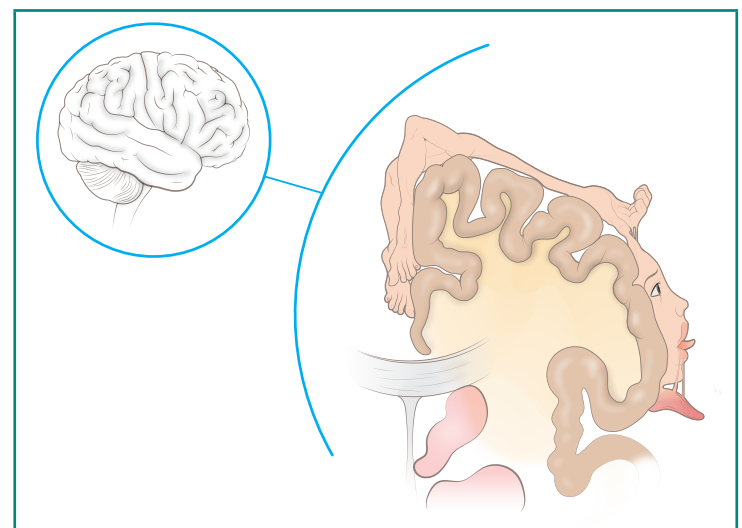


Figura 12.3. Distribución somatotópica de la corteza sensitiva y motora.

■ Sensibilidad dolorosa

Los receptores de la sensibilidad dolorosa son siempre terminaciones nerviosas libres que, a diferencia de otras modalidades sensitivas, no presentan adaptación. Es más, con frecuencia ocurre el fenómeno inverso: la activación de estos receptores aumenta conforme prosigue el estímulo doloroso (**hiperalgesia**).

En función de su velocidad de conducción, podemos dividir la sensibilidad dolorosa en dos tipos:

1. **Dolor rápido:** suele iniciarse por estímulos mecánicos y/o térmicos. Se transmite por fibras mielínicas AD, por lo que es percibida en 0,1 segundos después de su inicio. Dichas fibras forman el fascículo neoespinotalámico, el cual llega al tálamo-corteza somatosensorial de forma directa, permitiendo una buena localización del estímulo doloroso.
2. **Dolor lento:** suele iniciarse por estímulos químicos relacionados con el daño tisular (bradicinina, histamina, serotonina, iones de potasio, ácidos, acetilcolina, enzimas proteolíticas). Se transmite por fibras amielínicas C, por lo que se percibe 1 segundo después de su inicio. Dichas fibras conforman el fascículo paleoespinotalámico, el cual finaliza fundamentalmente en la formación reticular del tronco, desde donde llega de



forma indirecta a otras regiones del encéfalo (tálamo, hipotálamo, sistema límbico, etc.), siendo responsable del componente desagradable del dolor. Es un sistema con baja localización.

Recuerda

- Las prostaglandinas y la sustancia P potencian la sensibilidad de los nociceptores, pero no pueden activarlos por sí mismas.
- Tanto el fascículo neoespinotalámico como el paleoespinotalámico viajan por el sistema anterolateral de la médula.

Sistema de analgesia encefálica y medular

La modulación del dolor a nivel central se ejerce por la siguiente vía: **sustancia gris periacueductal** (mesencéfalo) → **núcleo magno del rafe** (bulbo) → **interneurona encefalínica** (médula). Esta última produce una inhibición pre y postsináptica de la señal de entrada en médula mediante la liberación de encefalina.

Tanto los opioides endógenos (encefalina y endorfina) como los exógenos actúan sobre la sustancia gris periacueductal y el núcleo magno del rafe activando esta vía.

Dolor visceral y dolor referido

Con frecuencia, las vísceras únicamente son capaces de percibir el dolor cuando se produce una estimulación difusa de sus receptores. Se trata de un dolor lento y, por tanto, mal localizado, que se inicia por estímulos químicos secundarios a la isquemia (espasmo intestinal, distensión, obstrucción arterial, etc.) o a sustancias vertidas por el propio tubo digestivo (ácido clorhídrico, enzimas proteolíticas). En contraposición, las membranas serosas (peritoneo parietal y pleura parietal) presentan una amplia inervación dolorosa capaz de percibir el dolor de forma rápida y bien localizada.

En ocasiones, las fibras dolorosas de una víscera hacen sinapsis en la médula con una neurona que también recibe la información sensitiva de un segmento cutáneo. Esto genera que la lesión del órgano (por ejemplo, corazón) "se refiera" a un segmento cutáneo alejado (por ejemplo, brazo izquierdo). A este tipo de dolor se le denomina **dolor referido** ▶ MIR 12-13, 208.

12.2. Función motora

Control de la función motora por parte de la corteza cerebral

La corteza cerebral se encarga de la ejecución consciente de los movimientos voluntarios. Su origen se localiza en tres áreas fundamentales:

- Corteza motora primaria (área 4 de Brodmann):** localizada en la circunvolución precentral del lóbulo frontal. Sus neuronas presentan una distribución somatotópica desigual (mayor representación de la cara y las manos). La excitación de esta área desencadena pequeños movimientos específicos (por ejemplo, la sonrisa) (Figura 12.3).

- Área premotora (área 6 de Brodmann):** su estimulación desencadena movimiento de grandes grupos musculares, más complejos que los generados por la corteza motora primaria.
- Área motora suplementaria (área 6 de Brodmann):** su estimulación da lugar a contracciones musculares bilaterales (por ejemplo, prensión de ambas manos).

De estas áreas (sobre todo de la primaria y premotora) parte la primera motoneurona del sistema piramidal (Figura 12.4), la cual desciende por la cápsula interna hasta la médula o hasta los núcleos motores de los pares craneales, donde hace sinapsis con la segunda motoneurona que inervará al músculo. Según esto podemos diferenciar dos haces:

- Haz geniculado o corticonuclear:** desciende por la rodilla de la cápsula interna y se encarga del control voluntario de la musculatura inervada por los pares craneales.
- Haz corticoespinal:** baja por el brazo posterior de la cápsula interna y, a nivel del bulbo, se divide en dos tractos:
 - Tracto corticoespinal lateral:** estos axones se cruzan en el bulbo raquídeo y discurren por el cordón lateral de la médula. Inervan músculos esqueléticos que controlan los movimientos precisos, ágiles y de alta destreza de las manos y los pies.
 - Tracto corticoespinal ventral o anterior:** estos axones no se cruzan en el bulbo raquídeo, sino que discurren ipsilaterales por el cordón anterior hasta llegar a su destino, donde algunos cruzarán a través de la comisura blanca anterior. Se encargan de inervar los músculos esqueléticos que controlan los movimientos del tronco y los segmentos proximales de los miembros.

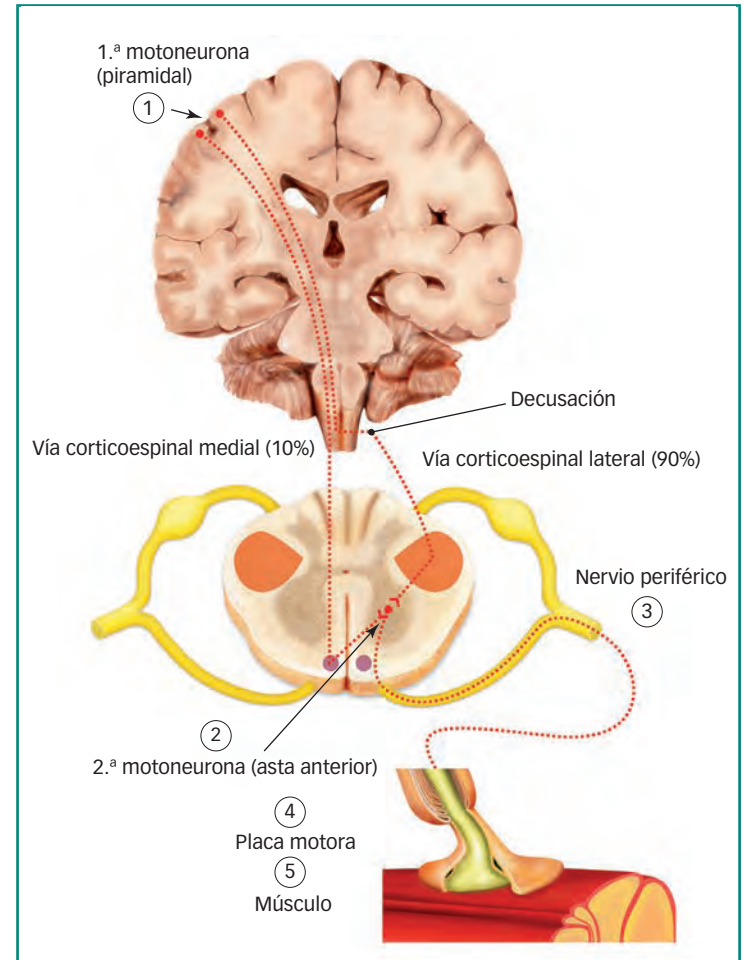


Figura 12.4. Vías motoras del sistema piramidal.



■ Contribuciones del cerebelo al control motor

Aunque a nivel anatómico el cerebelo está formado por una corteza formada por 3 lóbulos (anterior, posterior y floculonodular) y 4 pares de núcleos profundos (medial o fastigio, globoso, emboliforme y dentado); con frecuencia se utiliza su división funcional en 3 sistemas: vestibulocerebelo (formado por el lóbulo floculonodular), espinocerebelo (formado por el vermis y la zona intermedia) y el cerebrocerebelo (formado por los hemisferios cerebelosos) (Figura 12.5).

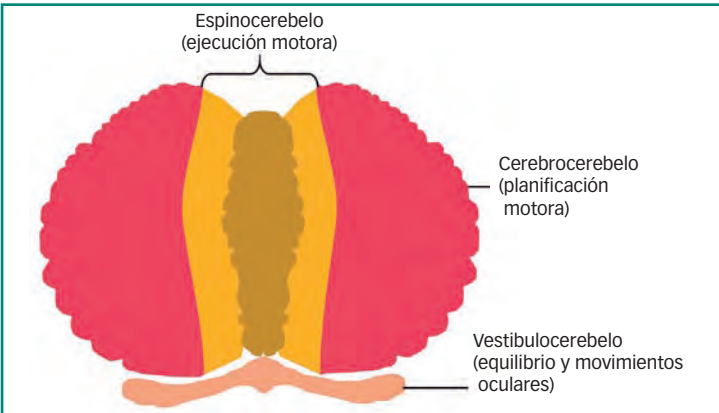


Figura 12.5. División funcional del cerebelo.

En el cerebelo, las aferencias provenientes de los núcleos olivares acaba conformando las denominadas “**fibras trepadoras**”, mientras que las aferencias de la médula, puente y núcleos vestibulares (vías espinocerebelosas, pontocerebelosas y vestibulocerebelosas) acaban conformando las denominadas “**fibras musgosas**”.

Las fibras trepadoras y musgosas emiten colaterales excitadoras, tanto para las células de los núcleos profundos, como para las **células de Purkinje** de la corteza. Por su parte, las células de Purkinje tienen un efecto gabaérgico, inhibitorio, sobre las células de los núcleos profundos. Finalmente, los axones de los núcleos profundos constituyen la vía eferente final del cerebelo, enviando sus axones a los núcleos vestibulares, sustancia reticular, tálamo y, de ahí, a la corteza (Figura 12.6).

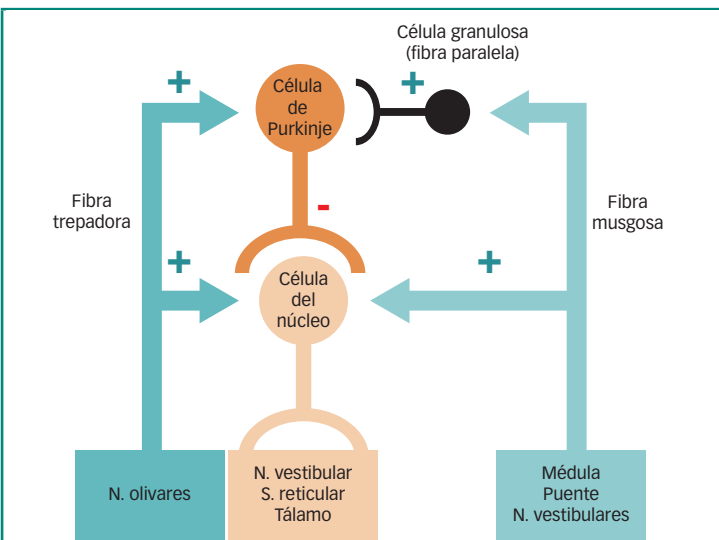


Figura 12.6. Conexiones entre neuronas de la corteza y núcleos cerebelosos.

El resultado final de este conjunto de excitaciones e inhibiciones es la descarga, por parte de los núcleos cerebelosos, de un patrón organizado de impulsos que influye sobre la vía motora, modulando su inicio, su secuenciación, corrigiendo los errores en el movimiento y participando en el aprendizaje de habilidades motoras.

Atendiendo a dichas funciones, el cerebelo se puede agrupar en 3 sistemas funcionales:

1. **Vestibulocerebelo:** aporta los circuitos nerviosos para la mayoría de movimientos relacionados con el equilibrio.
2. **Espinocerebelo:** coordina los movimientos de las porciones distales de las extremidades, en especial de las manos y los dedos. Su lesión es responsable del temblor intensional (de acción).
3. **Cerebrocerebelo:** actúa principalmente en la planificación de los movimientos voluntarios secuenciales. Su lesión conduce a una pérdida de sincronización de los movimientos secuenciales.

■ Contribución de los ganglios basales al control motor

El concepto ganglios basales incluye al núcleo caudado, putamen, globo pálido, sustancia negra y al núcleo subtalámico, estructuras subcorticales de cada hemisferio cerebral (Figura 12.7).

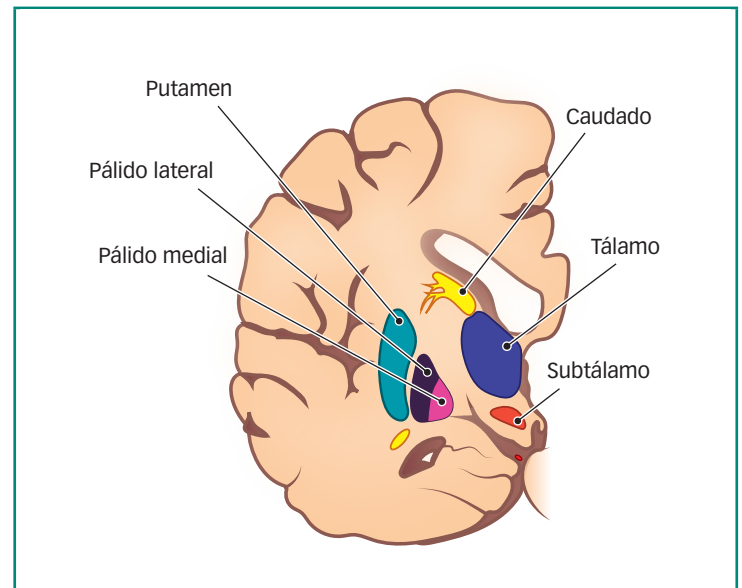


Figura 12.7. Ganglios de la base.

Las conexiones que establecen estos núcleos con el cerebro son complejas y nuestro conocimiento sobre su funcionamiento es limitado. Sin embargo, podemos hablar de **tres funciones básicas**:

1. Modificación y graduación de la intensidad del movimiento mediante la determinación de la velocidad de la ejecución y la amplitud del movimiento. Por ejemplo, puedo dibujar una letra G más rápido o más lento, o hacerla más grande o más pequeña.
2. Ejecución de patrones complejos/aprendidos de actividad motora: acciones que requieren destreza y para los que resultan fundamentales el llamado “circuito del putamen”. Por ejemplo, una lesión en este circuito resulta en una escritura rudimentaria (como si estuviéramos aprendiendo a escribir).



3. Actuación en el patrón cognitivo de las secuencias de patrones motores: esta función supone determinar de forma rápida y a nivel subconsciente cuáles son los patrones de movimiento más adecuados para un fin concreto. Por ejemplo, al ver a un jaguar decidimos huir y, a continuación y de forma automática, damos la espalda al depredador y comenzamos a correr.

■ Funciones motoras de la médula espinal: los reflejos medulares

Reflejo miotático (Figura 12.8): el correcto funcionamiento muscular exige, no solo de la existencia de una vía efectora, sino también de la existencia de una retroalimentación continua que aporte información sobre el grado de estiramiento y de tensión muscular. Esta labor es realizada por el huso muscular y los órganos tendinosos de Golgi.

El huso muscular es un receptor sensitivo alojado en el interior del músculo y está formado por las **fibras intrafusales** (pequeñas fibras musculares especializadas inervadas por las motoneuronas gamma del asta anterior), y fibras sensitivas que recogen el grado de estiramiento de las fibras intrafusales.

La excitación de los husos (al aumentar la longitud de la fibra muscular) provoca una excitación directa de las motoneuronas alfa del asta anterior, produciendo una contracción refleja de las grandes fibras esqueléticas que los rodean. Este reflejo se produce por una vía monosináptica (no participan interneuronas).

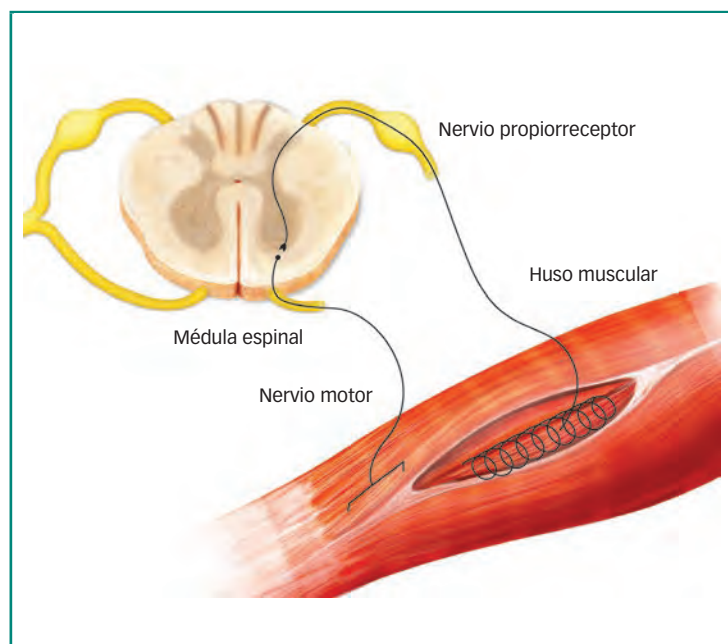


Figura 12.8. Reflejo miotático.

Recuerda

- Las motoneuronas gamma inervan las fibras musculares intrafusales. Las motoneuronas alfa inervan las fibras extrafusales (es decir, el músculo propiamente dicho).

Reflejo tendinoso de Golgi: el órgano tendinoso de Golgi es un receptor formado por un pequeño fascículo de fibras tendinosas que está en íntima relación con fibras sensitivas. A diferencia del anterior, el aumento de tensión en el tendón activa un grupo de interneuronas que inhibe la acción de las motoneuronas alfa, que inervan el músculo esquelético.

Reflejo flexor o de retirada: ante un estímulo sensorial, principalmente doloroso, se produce una contracción de los músculos flexores y una relajación de los músculos extensores de la misma extremidad (es la llamada inhibición recíproca).

Reflejo extensor cruzado: reflejo que suele asociarse al reflejo flexor y que supone la activación de la musculatura extensora de la extremidad contralateral a la que recibió el estímulo doloroso. Por ejemplo, al pisar un clavo retiramos ese pie a la vez que extendemos el miembro contralateral para no caernos.

12.3. Funciones intelectuales superiores

■ División funcional de la corteza cerebral

Como hemos visto anteriormente, diferentes áreas de la corteza cerebral se encargan de recibir y procesar la información perceptiva (**áreas sensitivas**), o de iniciar los patrones de movimiento (**áreas motoras**). Existen también otras regiones que se correlacionan con funciones de integración más complejas, como la memoria, las emociones, el razonamiento o la voluntad. Son las llamadas **áreas de asociación** (Tabla 12.2):

ÁREA	FUNCIONES
Parietooccipitotemporal	- Análisis de las coordenadas espaciales del cuerpo - Compresión del lenguaje (área de Wernicke) - Compresión del lenguaje visual - Nominación de objetos
Prefrontal	- Participa en la planificación de patrones motores complejos - Se relaciona con el control de la agresividad, respuestas sociales, iniciativa, planificación para el futuro y desarrollo de ideas abstractas
Asociación límbica (polo anterior del temporal, región ventral del lóbulo frontal y circunvolución del cíngulo)	Comportamiento, emociones y motivación
Reconocimiento de caras (región inferomedial de lóbulo occipital)	Participa en el reconocimiento facial

Tabla 12.2. Áreas de asociación de la corteza cerebral.

Recuerda

- El área prefrontal participa en la regulación de la conducta social, en la iniciativa y en la planificación. Su alteración es típica de la demencia de Pick ► MIR 20-21, 98-NR.



Lenguaje

El lenguaje es la actividad psicomotora que nos permite comunicarnos con nuestros semejantes a través de vocablos y signos gráficos. Para su funcionamiento se requiere de:

1. La recepción de señales sonoras por la corteza auditiva primaria.
2. La decodificación de esas palabras por el **área de Wernicke** (entendemos qué se nos ha dicho).
3. Elaboración del pensamiento y selección de palabras (elegimos lo que queremos responder).
4. Transmisión de dichas señales desde el área de Wernicke al **área de Broca**.
5. Activación por parte del área de Broca de los programas motores específicos para la generación de fonemas.
6. Envío de dichas señales motoras a los músculos efectores (**Figura 12.9**).

Atendiendo a esto, podemos discernir que los pacientes con lesión en el área de Broca (afasia motora) tienen una capacidad de comprensión conservada, pero una marcada incapacidad para emitir lenguaje.

Por otro lado, los pacientes con lesiones en el área de Wernicke (afasia sensitiva) presentan problemas en la comprensión, pudiendo conservar la emisión del lenguaje (incluso pudiendo ser verborreico), pero confuso y con abundantes parafasias.

Recuerda

- Afasia de Broca: comprensión conservada, tendencia al mutismo.
- Afasia de Wernicke: comprensión alterada, lenguaje verborreico y sin sentido.

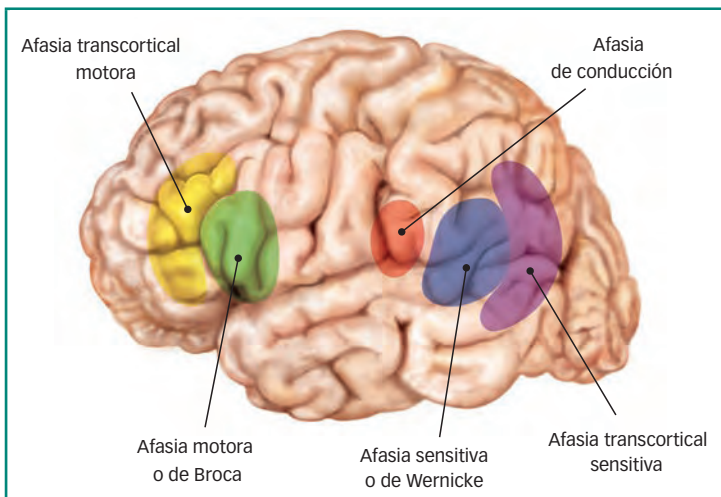


Figura 12.9. Áreas de la corteza cerebral que participan en el lenguaje y tipo de afasia resultante de su lesión.

Memoria

La teoría más aceptada sugiere que la memoria ocurre por la creación de una vía sináptica nueva (llamadas "huellas de memoria") tras un estímulo previo. Los mecanismos implicados en la facilitación de estos nuevos circuitos sinápticos reciben el nombre de sensibilización de la memoria.

Según su duración y mecanismos implicados, podemos hablar de tres **tipos de memoria**:

1. Memoria a **corto plazo** (inmediata o de registro): dura de segundos a minutos. Se mantiene gracias a una actividad neuronal continua mediante circuitos reverberantes (en bucle).
2. Memoria a **medio plazo** (reciente, retentiva o diferida): dura de días a semanas. Se debe a cambios fisicoquímicos en la membrana presináptica o postsináptica. Por ejemplo, la activación de la adenilato ciclasa puede alterar la conductancia iónica al potasio de forma prolongada.
3. Memoria a **largo plazo (remota o de evocación)**: dura de años a toda la vida. Supone cambios estructurales (aumento del número de vesículas, aumento del número de terminales sinápticos, aumento de las dendritas, etc.) en la sinapsis.

Aunque los sustratos neuronales de la memoria no son del todo conocidos, se sabe que lesiones en el hipocampo determinan la aparición de una amnesia anterógrada, mientras que las lesiones del tálamo producen una pérdida de la memoria a largo plazo.

12.4. Sistema límbico, hipotálamo y epítálamo

Sistema límbico

El **sistema límbico** o "**cerebro emocional**" está formado por una serie de estructuras que rodean la base del cerebro y que establecen un complejo circuito neuronal que controla el comportamiento, los impulsos y las emociones.

Los principales componentes del sistema límbico son el llamado "**lóbulo límbico**" (formado por el surco del cíngulo y el parahipocampo), la amígdala, los núcleos anterior y medial del tálamo, y los cuerpos mamilares del hipocampo (**Figura 12.10**). El hipotálamo, además de controlar la mayoría de las funciones vegetativas (que estudiaremos en el siguiente apartado), desempeña un papel fundamental en el control de la faceta emocional.

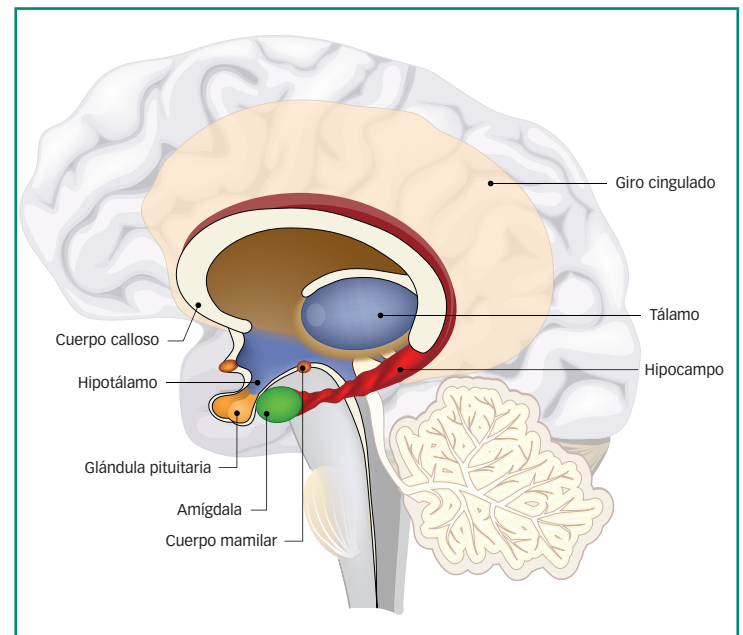


Figura 12.10. Componentes del sistema límbico.



Aunque nuestro conocimiento es limitado, se ha demostrado que el sistema límbico participa en la regulación del dolor, el placer, la docilidad, el afecto o la ira. Por poner un ejemplo, la estimulación de la amígdala desencadena reacciones de ira (gruñidos, siseos, etc.) en los mamíferos.

Hipotálamo

El hipotálamo está organizado en numerosos núcleos que tienen un papel capital en el mantenimiento de la homeostasis. Entre sus funciones destacan:

- **Control del sistema nervioso autónomo:** los axones del hipocampo viajan hasta los núcleos simpáticos y parasimpáticos del tronco encéfalo y la médula espinal y, a través de ellos, regulan la actividad visceral.
- **Producción de hormonas:** los factores hormonales hipotalámicos son secretados a la circulación portal de la adenohipófisis, ejerciendo un efecto predominantemente estimulador sobre la liberación de hormonas por su parte (excepto en la prolactina, en la que predomina el control inhibitor). En el caso de la oxitocina y la vasopresina, los axones de los núcleos supraóptico y paraventricular llegan directamente a la hipófisis posterior, donde se liberan a la circulación sistémica.
- **Regulación de patrones emocionales y de conducta:** gracias a sus conexiones con el sistema límbico, el hipotálamo participa en la expresión del dolor, ira, afecto, placer y deseo sexual.
- **Regulación de la ingesta de alimentos:** participan en esta misión los núcleos paraventricular y *arcuato*.
- **Regulación de la ingesta de agua:** en esta región se encuentra el "osmorreceptor" que induce la sed cuando la osmolaridad en plasma aumenta.
- **Control de la temperatura corporal.**
- **Regulación del estado de conciencia:** participa en los patrones de vigilia-sueño. Para ejercer esta misión, el hipotálamo mantiene una estrecha relación con la información visual de la retina, la glándula pineal y la sustancia reticular activadora ascendente.

Epitálamo

La estructura central del epitálamo es la glándula pineal, la cual se encarga de la síntesis y liberación de la hormona **melatonina** a partir de la serotonina. Dicha hormona aumenta su liberación en situaciones de oscuridad, y se ha relacionado con los ajustes del reloj biológico y la inducción del sueño. De forma fisiológica, existe una disminución de su producción con la edad, lo que se ha relacionado con los trastornos del sueño en pacientes de edad avanzada.

Recuerda

- La melatonina participa en la regulación del reloj biológico y su déficit se ha relacionado con los trastornos del sueño en pacientes mayores.

12.5. Sistema nervioso autónomo

Organización del sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso autónomo se encarga del control involuntario de la mayoría de las vísceras del organismo, siendo imprescindible para el mantenimiento de la homeostasis. Este sistema se subdivide en **sistema nervioso simpático** (que regula las respuestas de lucha y huida) y el **sistema nervioso parasimpático** (que regula las respuestas de reposo, como la digestión).

El origen del sistema nervioso autónomo a nivel central se localiza en el hipotálamo, el troncoencéfalo y la médula espinal. Desde estos centros se enviará información a las neuronas preganglionares simpáticas (localizadas en los segmentos de T1 a T2 del asta intermediolateral de la médula) y parasimpática (localizada en los núcleos de los pares craneales III, VII, IX y X, y en los segmentos sacros S2-S4).

Dichos axones abandonarán el sistema nervioso central para hacer sinapsis con la neurona posganglionar, localizada en el caso del sistema nervioso simpático cerca de la médula, y en el caso del sistema nervioso parasimpático cerca del órgano diana. En dicha sinapsis, el neurotransmisor utilizado será siempre la acetilcolina, que actuará a través de sus receptores nicotínicos.

Los axones postganglionares simpáticos viajarán hasta los órganos diana donde liberarán noradrenalina (excepto en el caso de las glándulas sudoríparas en las que el neurotransmisor será la acetilcolina), que actuará sobre los receptores adrenérgicos. Dichos receptores se dividen en receptores α y β . Los receptores α a su vez se subdividen en α_1 y α_2 , que producen vasoconstricción, midriasis y contracción del esfínter rectal y vesical cuando son estimulados. Los receptores β , por su parte, se dividen β_1 , β_2 , β_3 y sus funciones se detallan en la **Tabla 12.3**.

β_1	Aumenta la frecuencia y la fuerza de contracción cardíaca
β_2	Vasodilatación, broncodilatación, relajación de la musculatura uterina, glucogenólisis
β_3	Lipólisis y termogénesis del tejido adiposo

Tabla 12.3. Función de los diferentes receptores betaadrenérgicos.

Por su parte, los axones posganglionares parasimpáticos segregarán acetilcolina, que con frecuencia actuarán a través de receptores muscarínicos sobre los órganos diana.

Funciones del sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso simpático y parasimpático con frecuencia presentan acciones opuestas sobre los distintos órganos. En la **Figura 12.11** las verás recogidas de forma esquemática.

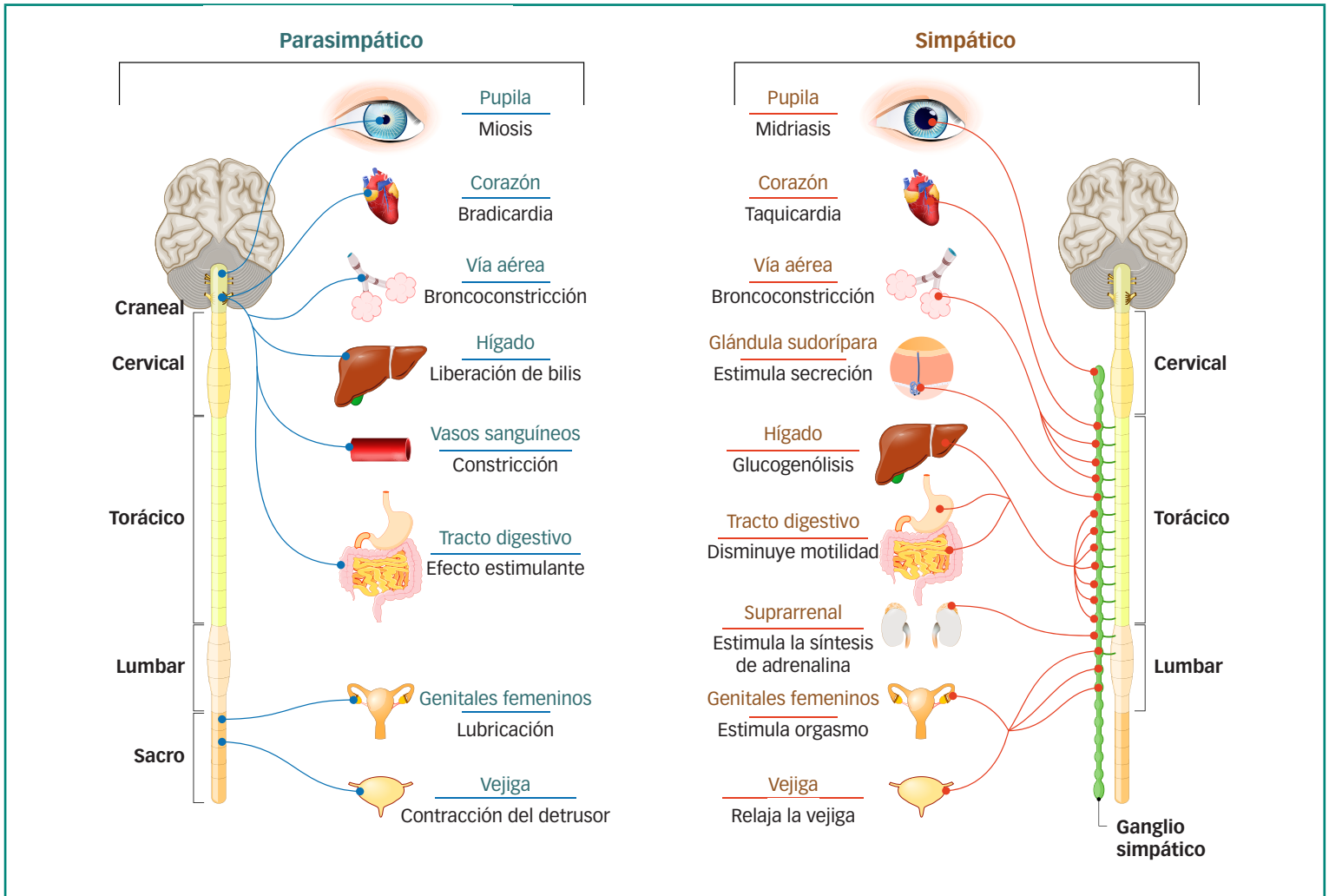


Figura 12.11. Funciones del sistema nervioso autónomo.



13

Actividad cerebral. Ondas cerebrales. Sueño-vigilia

Orientación MIR

Tema corto y que, en cierta medida, complementa al anterior. De este tema se ha preguntado sobre todo las características de las distintas fases del sueño.

Preguntas MIR

► MIR 16-17, 41-PQ

Conceptos clave

- Las ondas cerebrales se dividen en ondas beta (14 Hz, típicas de la vigilia), alfa (8-13 Hz, reposo cerebral), theta (4-7 Hz, fases iniciales del sueño) y delta (< 4 Hz, sueño de ondas lentas).
- El sueño se divide en sueño REM, caracterizado por movimientos oculares rápidos, atonía muscular y actividad cerebral beta; y sueño NO-REM, caracterizado por actividad cerebral theta y delta.
- Los husos de sueño y los complejos K son típicos de la fase II del sueño NO-REM.



13.1. Ondas cerebrales

Se llaman **ondas cerebrales** a las ondulaciones del potencial eléctrico recogidas por electrodos colocados sobre la superficie cerebral o sobre el cuero cabelludo. El electroencefalograma (EEG) es el registro completo de las ondas cerebrales.

A través de los electrodos de registro no se registra la actividad de neuronas independientes, sino que son necesarios los “disparos” de varios miles de neuronas de forma **sincrónica** para poder registrar una onda. De hecho, la intensidad de las ondas en el EEG viene determinada, no solo por el número de neuronas que disparan, sino también por su sincronía. Así pues, si dos neuronas disparan de forma asincrónica, sus potenciales se anulan, cosa que explica que, en situaciones de actividad cerebral muy intensa, podamos ver ondas de bajo voltaje.

En la mayoría de las personas sanas, las ondas del EEG pueden agruparse en: ondas beta, alfa, theta y delta (**Figura 13.1** y **Tabla 13.1**):

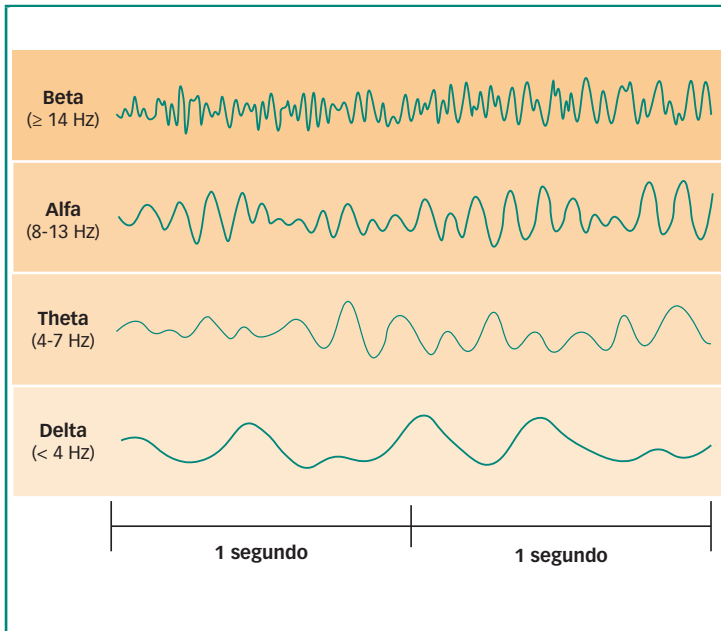


Figura 13.1. Ondas cerebrales.

ONDA	FRECUENCIA (CICLOS/SEGUNDO)	VOLTAJE (MV)	ESTADO FISIOLÓGICO
Beta	14	10-20	Vigilia ojos abiertos. Actividad cerebral intensa
Alfa	8-13	50	Vigilia ojos cerrados. Reposo cerebral
Theta	4-7	20-100	Fases iniciales del sueño
Delta	< 4	50-350	Sueño de ondas lentas

Tabla 13.1. Características de las diferentes ondas cerebrales.

Recuerda

- Las ondas beta son de bajo voltaje y traducen una actividad cerebral intensa.

13.2. Sueño

El sueño se define por el estado de inconsciencia del que se puede ser despertado mediante estímulos sensoriales o de otro tipo. Aunque se desconocen sus funciones exactas, se ha postulado que participa en la maduración nerviosa, en los procesos de aprendizaje y memoria y en la eliminación de los productos de desecho generados durante el metabolismo cerebral.

El sueño está dividido en varias fases que se pueden agrupar en dos grandes tipos: el sueño REM y el sueño NO-REM ► **MIR 16-17, 41-PQ**.

■ Sueño REM (sueño paradójico o sueño desorganizado)

Fase activa del sueño donde se producen las pesadillas y que se caracteriza por la presencia de movimientos oculares rápidos irregulares, acompañados de una profunda atonía de la musculatura periférica. A nivel vegetativo, la frecuencia respiratoria y cardíaca se vuelven muy irregulares, siendo además la fase donde se producen las erecciones peneanas. A nivel cerebral, hay un aumento de la actividad metabólica con aparición de ritmo beta.

■ Sueño NO-REM

Se trata de un sueño reparador asociado a descenso de la actividad cerebral, descenso del tono vascular, la temperatura y de muchas otras funciones vegetativas. El sueño NO-REM puede subdividirse en varias fases:

- FASE I o transición del sueño-vigilia:** la persona está relajada con los ojos cerrados y pensamientos evanescentes; suele durar de 1 a 7 minutos.
- FASE II o sueño ligero:** es la primera fase del sueño verdadero. En esta fase observamos una lentificación del trazado, con la aparición de un ritmo theta y de dos fenómenos: los usos de sueños (rachas de 0,5 segundos de duración de ondas > 14 Hz) y los complejos K (ondas bifásicas de gran voltaje) (**Figura 13.2**).
- FASE III y FASE IV conforman el sueño lento propiamente dicho:** se caracteriza por la presencia de más de un 20% de ritmo delta (más prominente en la fase IV). Es un sueño profundo en el que, a pesar de que la temperatura corporal cae, la mayoría de los reflejos se mantienen y el tono muscular disminuye muy poco. En esta fase aparecen el sonambulismo y los terrores nocturnos. Dado que en la práctica resulta difícil diferenciar las fases III y IV, muchos autores las agrupan bajo el epígrafe de “sueño de ondas lentas”.

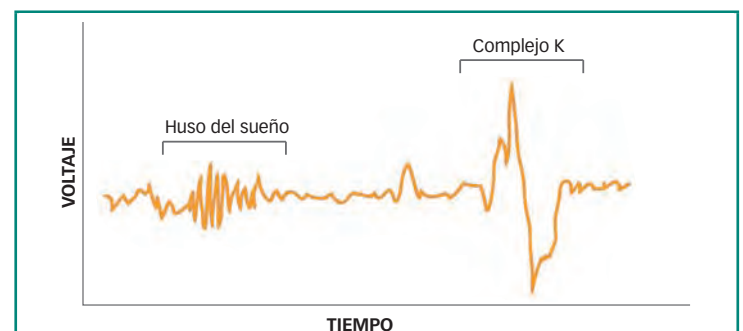


Figura 13.2. Husos de sueño y complejo K.



■ Ciclos de sueño

Las fases de sueño arriba descritas se van alternando en ciclos de 90-110 minutos a lo largo de toda la noche (produciéndose de 4 a 5 ciclos nocturnos), con un claro predominio del sueño NO-REM al inicio de la noche y del sueño REM al final de la misma (**Figura 13.3**).

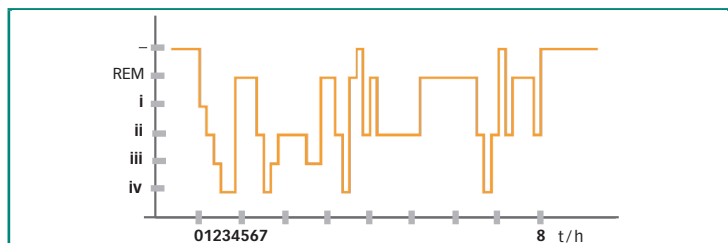


Figura 13.3. Fases de sueño a lo largo de la noche.

Con la edad, podemos observar unas variaciones fisiológicas de estos ciclos:

- **Recién nacido:** pueden dormir más de 20 horas/día en pequeñas siestas (más del 50% en fase REM), que disminuye según avanza el desarrollo y se estabiliza en la infancia.
- **Anciano:** sueño más superficial, con despertares frecuentes. Desaparece el sueño profundo (que va descendiendo desde los 30 años), disminuye el sueño nocturno y aumentan las siestas diurnas (aunque el tiempo de sueño total es muy parecido).

Recuerda

- En la fase II del sueño NO-REM se producen los husos de sueño y los complejos K.



14 Fisiología de la reproducción

Orientación MIR

Las pocas preguntas que han realizado de este tema se han centrado en el diagnóstico hormonal de la menopausia. No obstante, una lectura detenida de este tema te ayudará a entender aspectos tan importantes de Ginecología como el síndrome de ovario poliquístico (SOP).

Preguntas MIR

■ No hay preguntas MIR representativas.

Conceptos clave

- Las células de Sertoli tienen una función de soporte y nutrición sobre las espermatogonias. Están estimuladas por la FSH y la testosterona.
- Las células de Leydig son las células endocrinas del testículo y producen testosterona en respuesta a la LH.
- Para ser considerado normal, el semen debe tener al menos 15 millones de espermatozoides/mL, de los cuales al menos el 32% debe de tener una movilidad progresiva.
- La liberación continua (no pulsátil) de GnRH desensibiliza a las células de la adenohipófisis reduciendo la secreción de FSH y LH.
- La teca tiene un desarrollo dependiente de LH y se encarga de producir andrógenos. La granulosa tiene un desarrollo dependiente de FSH y se encarga de producir estrógenos.
- Para que se produzca la ovulación es imprescindible que haya un pico de LH.
- El patrón hormonal característico de la menopausia es la FSH elevada y el estradiol bajo.



14.1. Funciones reproductoras masculinas

■ Recuerdo histológico del testículo

Los testículos se encuentran rodeados por una capsula de tejido conectivo (denominada túnica albugínea), de la que partirán numerosos tabiques radiales (tabiques testiculares), que dividen a la gónada en lobulillos testiculares. Cada lobulillo testicular contiene varios túbulos seminíferos (donde tendrá lugar la espermatogénesis), que continúan con los túbulos rectos y estos, a su vez, con la *rete testis*, conformando el inicio del conducto excretor (Figura 14.1).

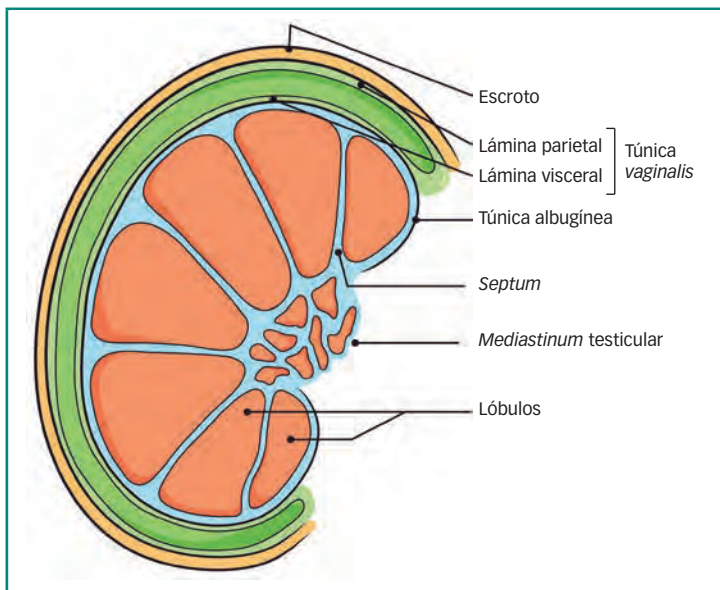


Figura 14.1. Estructura del testículo.

Los túbulos seminíferos están revestidos por un epitelio estratificado especializado, el **epitelio seminífero**, que está formado por dos tipos de células:

1. **Células de Sertoli:** células cilíndricas que se extienden desde la membrana basal a la superficie luminal del epitelio y que se encargan de dar sostén mecánico, protección y nutrición a las células espermatogénicas. Las células de Sertoli son estimuladas por la hormona foliculo estimulante (FSH) y la testosterona y, además de su función de soporte, son capaces de producir inhibina, estrógenos, proteína fijadora de andrógenos (ABP) y la hormona antimulleriana (AMH). En su cara laterobasal, las células de Sertoli cuentan con unas uniones estrechas que conforman la barrera hematotesticular.
2. **Espermatogonias:** células madre que serán el punto de partida de la espermatogénesis. Tras la pubertad, algunas de estas células sufrirán un proceso de diferenciación para dar lugar a los espermatozoides, mientras que otras se replicarán por mitosis para mantener el *pool* de células madre constante.

En el tejido intersticial localizado entre los túbulos seminíferos se encuentran las **células de Leydig** (o células intersticiales), que son capaces de sintetizar testosterona en respuesta a la hormona luteinizante (LH). En los tejidos, la testosterona se convertirá en dihidrotestosterona, más potente por la acción de la 5-alfa-reductasa.

Recuerda

- La 5-alfa-reductasa convierte la testosterona en su forma más potente, la dihidrotestosterona. Esta enzima es inhibida por el finasteride.

Espermatogénesis

La espermatogénesis comienza en la pubertad y continúa durante toda la vida. Se produce en el interior de los túbulos seminíferos y tarda en completarse unos 64 días. Se puede dividir en las siguientes fases (Figura 14.2):

1. **Primera fase:** implica la transformación de la espermatogonia de tipo A en espermatogonia de tipo B y esta, a su vez, en espermatocito primario, que iniciará la primera división meiótica dando lugar a dos espermatocitos secundarios. Cada espermatocito secundario iniciará la segunda división meiótica y generará dos espermátidas. En total, se obtienen 4 espermátidas por cada espermatogonia.
2. **Segunda fase (espermiogénesis):** supone el proceso de transformación de la espermátida en espermatozoide y su liberación a la luz de los túbulos.

3. **Tercera fase (maduración):** implica la maduración del espermatozoide en el interior del epidídimo. Los espermatozoides maduros se almacenan en el conducto deferente.

Los espermatozoides maduros son células de pequeño tamaño, 60 µm, formadas por una cola o flagelo móvil y una cabeza que aloja:

- El **núcleo** con una cromatina condensada.
- El **acrosoma**, una vesícula de gran tamaño que contiene la acrosina, una enzima proteolítica.

Entre los factores hormonales que regulan la espermatogénia, podemos citar:

- **Hormona luteinizante:** estimula a las células de Leydig para producir testosterona (que es esencial para el crecimiento y división de las células germinales testiculares).
- **Hormona foliculoestimulante:** actúa sobre las células de Sertoli y es esencial para el paso de espermátide a espermatozoide.
- **Estrógenos.**
- **Hormona del crecimiento.**

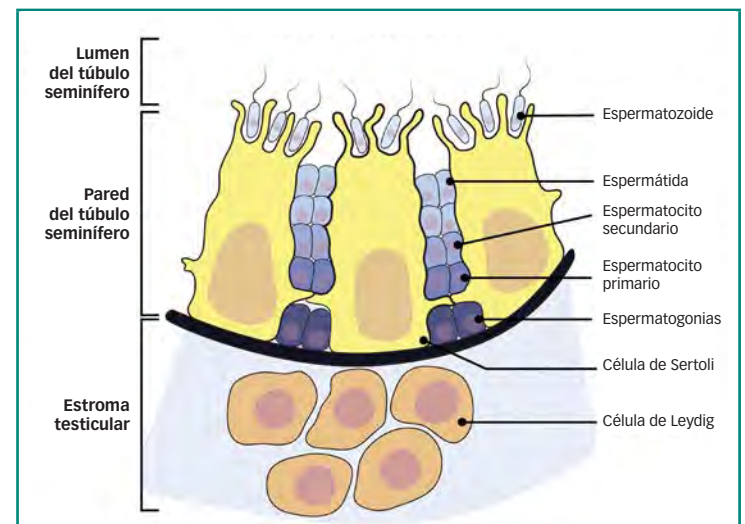


Figura 14.2. Espermatogénesis.



Acto sexual masculino

Ocurre en tres etapas:

1. **Erección y lubricación:** los nervios parasimpáticos estimulan la liberación de óxido nítrico que produce una vasodilatación que rellena de sangre los cuerpos cavernosos.
2. **Emisión:** la estimulación del músculo liso de las vesículas seminales, próstata y conductos deferentes, libera la secreción de las mismas a la uretra interna.
3. **Eyacuación:** la propia distensión de la uretra genera un reflejo de contracción de los músculos isquiocavernosos y bulbocavernosos, que comprime la uretra y expulsa el semen al exterior.

Así pues, el semen está formado por:

1. **Secreción de las vesículas seminales:** supone el 60% de la excreción y aporta prostaglandinas E, fructosa, ácido cítrico y fibrinógeno.
2. **Líquido prostático:** supone el 20% del semen y aporta bicarbonato y calcio.
3. **Espermatozoides:** los valores límite inferiores de la normalidad de un espermiograma se muestran en la **Tabla 14.1**.

Aunque, tras abandonar el epidídimo se considera que un espermatozoide es “maduro”, no será hasta después de entrar en el conducto genital femenino cuando se produce el proceso de **capacitación**. Bajo esta denominación se agrupan una serie de cambios (eliminación de factores inhibidores, debilitamiento de la membrana acrosómica permitiendo una mayor liberación enzimática, mayor movilidad mediada por un aumento de la permeabilidad al calcio), que permiten al espermatozoide llevar a cabo su función reproductiva.

VOLUMEN	1,5 mL
CONCENTRACIÓN DE ESPERMATOZOIDES	15 millones/mL
ESPERMATOZOIDES TOTALES	39 millones por eyaculado
MORFOLOGÍA	4% de formas normales
VITALIDAD	58% de formas vivas
MOTILIDAD PROGRESIVA	32%
MOTILIDAD TOTAL (PROGRESIVA Y NO PROGRESIVA)	40%

Tabla 14.1. Límite inferior de la normalidad del espermiograma según la OMS.

14.2. Función reproductora femenina

El ciclo femenino

Introducción

El ciclo genital femenino tiene una duración media de 28 días (rango de 21-35) y se divide en tres fases:

1. **Hemorrágica o menstrual:** días 1-3.
2. **Proliferativa o folicular:** días 4-14.
3. **Secretora o lútea:** comienza con la ovulación el día 14 y finaliza el día 28 del ciclo.

Hipotálamo

Al inicio del ciclo, las concentraciones de estrógenos y progestágenos se encuentran en su valor más bajo, por lo que el hipotálamo no recibe señales inhibitorias, pudiendo producir GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas). La GnRH es secretada de forma pulsátil estimulando la liberación de **hormona foliculoestimulante** (FSH) o **hormona luteinizante** (LH) dependiendo de la frecuencia de los pulsos: cuando los pulsos son lentos, se sobreestimula la FSH y cuando son rápidos, la LH.

Recordar

- La liberación continua (no pulsátil) de GnRH desensibiliza las células de la adenohipófisis reduciendo la secreción de FSH y LH.

Adenohipófisis

La liberación de FSH se produce en dos fases:

1. Una **meseta al inicio de la fase folicular** que estimula el desarrollo de 12 a 14 folículos ováricos primarios, potenciando el desarrollo de la granulosa y la actividad aromatasa (aumentando por tanto la producción de estrógenos).
2. Un **pico, justo antes de la ovulación**.

La FSH se encuentra inhibida por los estrógenos y la inhibina.

La LH, por su parte, presenta un único pico que es el desencadenante imprescindible para la ovulación. Además, estimula el crecimiento de la teca y, por tanto, la producción de andrógeno y la luteinización del folículo tras la ovulación.

Ovario

Como hemos comentado, al inicio del ciclo la FSH estimula una cohorte de folículos primarios que comienzan a crecer y a producir estrógenos. El aumento de estrógenos ejerce un *feedback* negativo sobre la FSH. La caída de los niveles de la hormona permite seleccionar un folículo dominante (aquel con más receptores de FSH y que, por tanto, puede sobrevivir en un entorno de baja FSH), a la vez que produce la atresia del resto. Dentro de un folículo dominante podemos diferenciar dos capas:

1. **Teca:** su desarrollo es dependiente de la LH. Se encarga de producir andrógenos que son aportados a la granulosa.
2. **Granulosa:** su desarrollo depende de la FSH. Contiene la aromatasa que convierte los andrógenos de la teca en estradiol.

Durante la fase folicular, el **ovocito primario** (contenido en el folículo primario y detenido en la profase I de la meiosis), completa su división y se convierte en un **ovocito secundario** [contenido dentro del folículo maduro de Graaf (**Figura 14.3**)] y en un primer cuerpo polar.

El ovocito secundario queda detenido en la metafase II de la segunda división meiótica hasta la fecundación, momento en el que se completa, dando lugar al **cigoto** y a un segundo cuerpo polar que se eliminará.

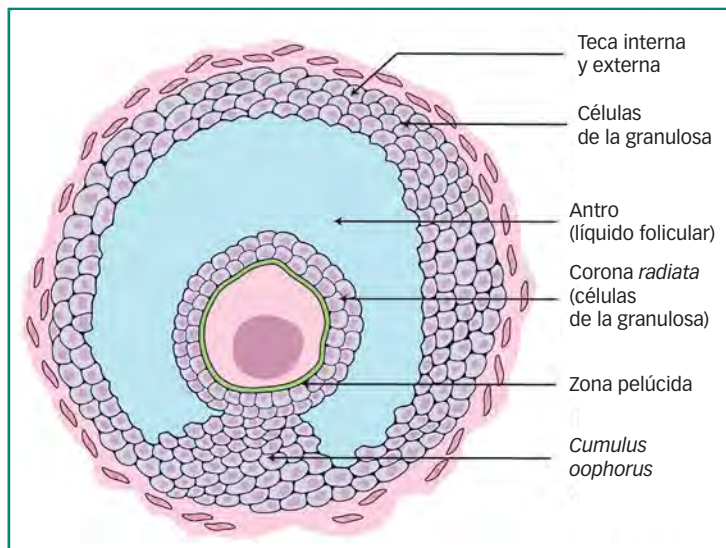


Figura 14.3. Folículo maduro de De Graff.

La **ovulación** se produce en torno al día 14 del ciclo, unas 48 horas después del pico de LH. El ovocito y una capa de células granulosas que lo rodean (corona radiada) abandona la vesícula hacia las trompas de Falopio. El folículo, por su parte, colapsa y se convierte en **cuerpo lúteo**, quien se encarga de producir, sobre todo, progesterona y, en menor medida, estrógenos en respuesta al estímulo de la LH hipotalámica o de la hormona gonadotrófica coriónica humana (HCG) placentaria, en caso de producirse embarazo.

La síntesis de estrógenos y progesterona por parte del cuerpo lúteo da lugar a un *feedback* negativo sobre la LH, haciendo que sus niveles decaigan; como consecuencia se pierde el estímulo sobre cuerpo lúteo, que degenera. La desaparición del cuerpo lúteo supone la caída de los niveles de esteroides sexuales y la desinhibición del eje hipotálamo-hipófisis, que comienza a secretar FSH para reclutar una nueva cohorte de folículos para el próximo ciclo.

Endometrio

A nivel endometrial podemos distinguir las siguientes fases:

1. **Fase proliferativa:** en el día 4 del ciclo, casi todo el endometrio ha desaparecido con el fin de la menstruación. Sin embargo, los estrógenos inducen una rápida proliferación de las células estromales y epiteliales, de forma que toda la superficie se reepiteliza 4-7 días después, alcanzando un espesor de 4 mm.
2. **Fase secretora:** la progesterona induce el crecimiento y desarrollo glandular junto con el acúmulo de glucógeno por parte de las células epiteliales. Hay aumento de la vascularización para suplir las necesidades metabólicas. El endometrio alcanza un espesor de 6 mm.
3. **Menstruación:** sin el estímulo de los estrógenos y la progesterona del cuerpo lúteo, se produce un vasoespasmo e involución del endometrio. La disminución del riego sanguíneo da lugar a una necrosis isquémica que propicia la descamación del endometrio.

Funciones de las hormonas ováricas

Son las siguientes:

- **Estrógenos:** tienen una liberación bimodal: crecen hasta el pico preovulatorio 24-36 horas antes de la ovulación, presentando además otro pico

menor en la fase lútea. Son sintetizados por la granulosa a partir de los andrógenos suministrados por la teca. Ejercen un efecto trófico sobre el aparato genital femenino y aumentan el número de receptores de FSH en los folículos. A dosis bajas y moderadas, tienen un efecto inhibitor sobre la producción de FSH, pero se cree que a altas dosis podrían tener un efecto "gatillo" que sería el responsable de los picos de FSH y, sobre todo, de LH antes de la ovulación.

- **Progestágenos:** son producidos por el cuerpo lúteo, por lo que presentan un pico unimodal que alcanza su máximo nivel al 8.º día de la ovulación. Su misión es la de preparar al organismo para la gestación:
 - Maduran el endometrio.
 - Preparan las mamas para la lactancia.
 - Deprimen la excitabilidad miométrica.
 - Aumentan el metabolismo y la temperatura corporal.
 - Disminuyen el moco cervical y aumentan su viscosidad (lo que dificulta el paso de nuevos espermatozoides).

Resumen integrado del ciclo

Resumimos a continuación el ciclo menstrual, que se explica de forma gráfica en la **Figura 14.4**. El primer día de sangrado menstrual es el día de comienzo del ciclo. En esos momentos, la secreción pulsátil de GnRH en el hipotálamo estimula en la hipófisis la producción de FSH, que actúa en el ovario estimulando el crecimiento de un grupo de folículos.

La capa granulosa de estos folículos va a transformar los andrógenos en estradiol por medio de la aromatasa. Este estradiol llega al útero y ocasiona el crecimiento del endometrio. Además, el estradiol, junto con la inhibina, provoca un descenso de FSH. Esta disminución de FSH va a ocasionar la selección de un folículo dominante (aquel que tenga más capacidad de aromatización en su granulosa y más receptores de FSH), a la vez que produce la atresia del resto.

Una vez elegido, el folículo dominante comienza a producir estrógenos y es capaz de elevar por sí mismo los niveles sistémicos de estrógenos. Esta elevación estrogénica produce un pico de FSH y, poco después, un pico de LH que da lugar a la ovulación el día 14 del ciclo.

A partir de la ovulación, el folículo sufre una transformación gracias a la LH y se convierte en cuerpo lúteo, cuya misión es establecer las condiciones que favorezcan la gestación gracias a la producción de progesterona. Parte de esta progesterona generada por el cuerpo lúteo se transforma en estrógenos y andrógenos, lo que motiva el pico de estrógenos y progesterona en la mitad de la fase secretora del ciclo. En caso de no producirse la fecundación, ocurre la luteólisis y la menstruación. Sin embargo, antes de que finalice la fase secretora, ya comienza a aumentar la FSH para estimular el crecimiento de una nueva cohorte de folículos para el siguiente ciclo.

Pubertad, menarquia y menopausia

La **pubertad** supone el paso a la vida sexual adulta y comienza con el inicio de la secreción pulsátil de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), cosa que produce un aumento de los niveles de FSH y LH, lo que a su vez produce el aumento de la concentración de estrógenos producido por los folículos en desarrollo. Por su parte, la **menarquia** supone el comienzo de la menstruación, es decir, la consecución del primer ciclo completo.



La **menopausia**, que suele acontecer sobre los 50 años, es el cese permanente de la menstruación debido a la desaparición de los ciclos ovulatorios. La caída de la reserva folicular produce, en primer lugar, una disminución en la secreción de estrógenos ováricos, seguido de un aumento compensatorio

de la FSH. Posteriormente, la secreción hormonal alterada causa la desaparición del pico de LH y, por tanto, de la ovulación. Tras varios ciclos irregulares y anovulatorios, la reserva folicular acaba por agotarse, los estrógenos ováricos descienden drásticamente y, al no estar inhibida, la FSH se dispara.

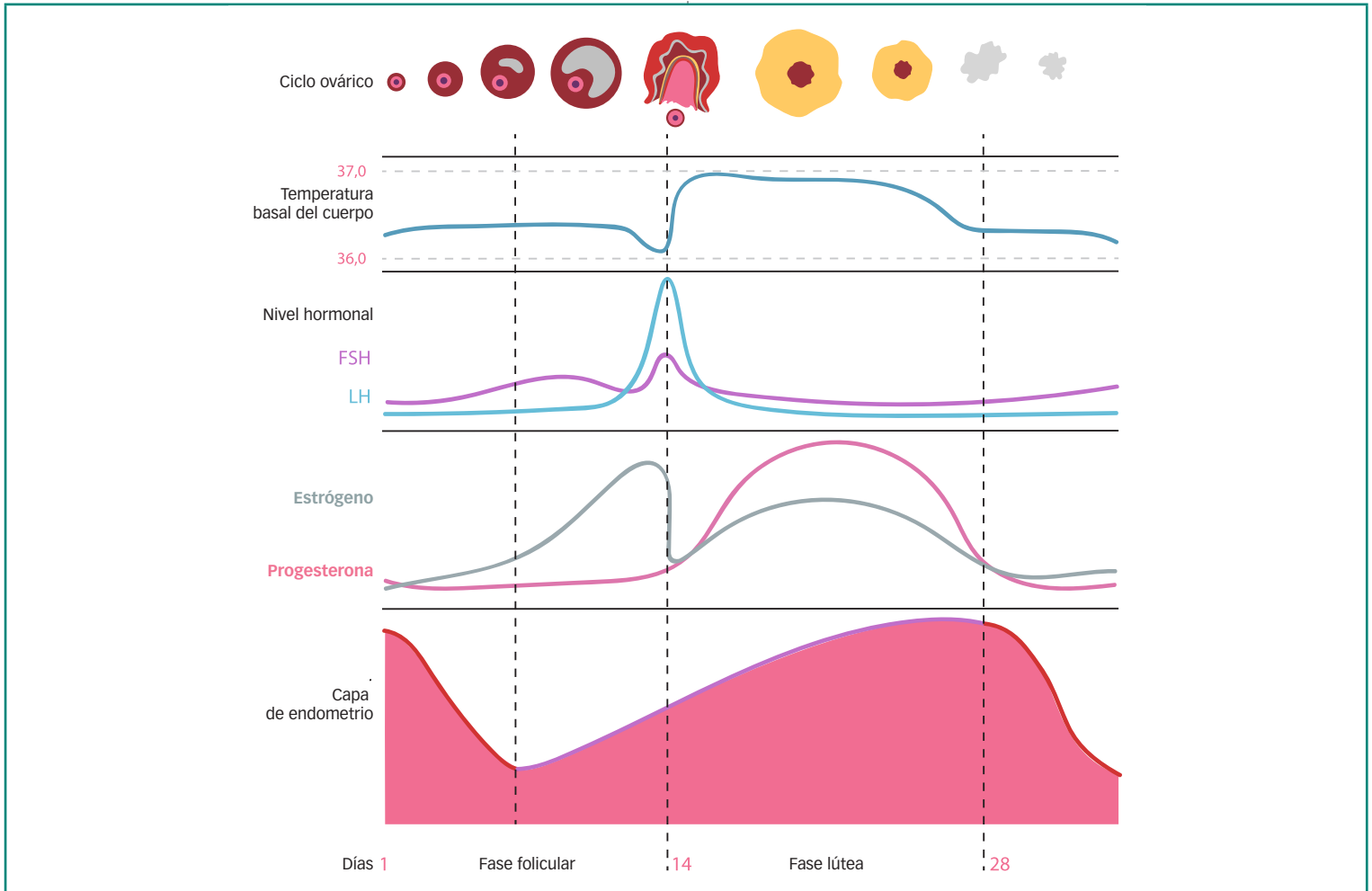


Figura 14.4. Resumen de cambios durante el ciclo femenino.



Fisiología del embarazo

Orientación MIR

Tema muy poco preguntado. Con una lectura comprensiva debería ser suficiente para refrescar algunos conocimientos y poder contestar a las preguntas que podrían aparecer.

Preguntas MIR

► MIR 13-14, 35-AT

Conceptos clave

- La placenta tiene una función hormonal: sintetiza la HCG para el mantenimiento del cuerpo lúteo, el lactógeno placentario para asegurar el aporte de glucosa al feto y, a partir de la semana 10-12, se encarga de la producción de progesterona y estrógenos.
- Las modificaciones vasculares durante el embarazo son el aumento del volumen vascular, el descenso de la presión arterial en el primer y segundo trimestre con un aumento fisiológico en el tercero, y un aumento de la presión venosa en la mitad inferior del cuerpo.
- Durante el embarazo se produce una anemia dilucional por el aumento del volumen plasmático. Debido al déficit de hierro también puede producirse una anemia ferropénica.
- Existe una situación de hipercoagulabilidad mediada por el aumento de la mayoría de los factores de la coagulación y la trombocitosis.
- A nivel digestivo, se produce una disminución de la contractibilidad del músculo liso, lo que justifica una mayor frecuencia de reflujo gastroesofágico y estreñimiento.



15.1. Fecundación e implantación

El ovocito liberado tras la ovulación es recogido por la trompa de Falopio y conducido hacia su tercio externo, donde tiene lugar la fecundación (**Figura 15.1**). Los espermatozoides que llegan hasta el ovocito se fijan a la zona pelúcida y desencadenan la **reacción acrosómica**, que consiste en la liberación de las enzimas contenidas en sus acrosomas para producir la hidrólisis de la zona pelúcida.

El primer espermatozoide que llega al espacio perivitelino se fusiona inmediatamente con el ovocito desencadenando la llamada **reacción cortical**, que supone la liberación al espacio perivitelino de una serie de enzimas hidrolíticas que provocarán cambios en la zona pelúcida, haciéndola impermeable a los demás espermatozoides.

El óvulo, una vez fecundado, es transportado a su lugar de implantación en el endometrio estando todavía en fase de blastocisto. La implantación ocurre en el día 6-7 tras la ovulación (**Figura 15.1**).

El blastocisto es una estructura esférica rodeada por una cubierta llamada **trofoblasto** (**Figura 15.2**), que consta de una capa interna proliferativa (citotrofoblasto) y una capa externa (sincitiotrofoblasto), cuya misión es "excavar" el endometrio para efectuar la implantación.

Tras la implantación, el endometrio se modifica (aumenta de volumen y se carga de glucógeno y lípidos) y pasa a denominarse **decidua**. La zona embrionaria que está en contacto con la decidua uterina se modifica y pasa a llamarse **corion**, que evolucionará hasta formar la placenta.

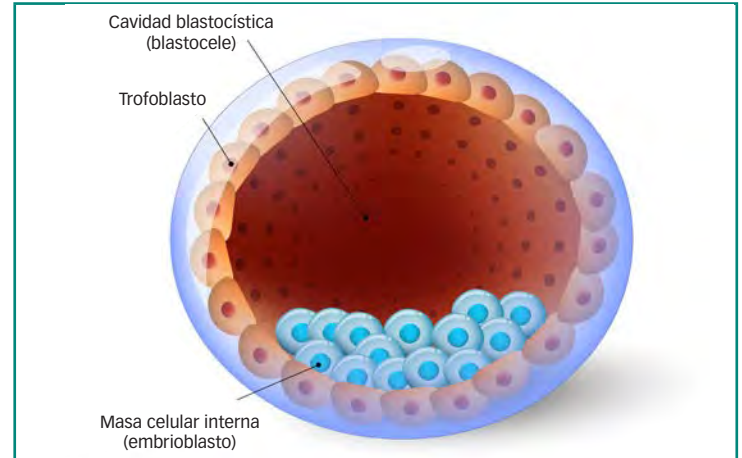


Figura 15.2. Blastocisto.

15.2. Placenta

La formación de la placenta comienza a partir del noveno día de posfecundación a partir del trofoblasto, pero no alcanza su estructura definitiva, con su división en cotiledones, hasta el quinto mes. En este proceso del desarrollo cabe destacar que, hacia el final de la segunda semana, se forman en la profundidad del sincitiotrofoblasto del corion unas cavidades denominadas **lagunas trofoblásticas** o **senos sanguíneos**, que se anastomosan con los capilares maternos. Posteriormente, las células citotrofoblásticas emiten hacia el interior de dichas lagunas numerosas prolongaciones denominadas **vellosidades placentarias**, dentro de las cuales se desarrollan los capilares fetales que se comunican con los vasos umbilicales (**Figura 15.3**) ▶ MIR 13-14, 35-AT.

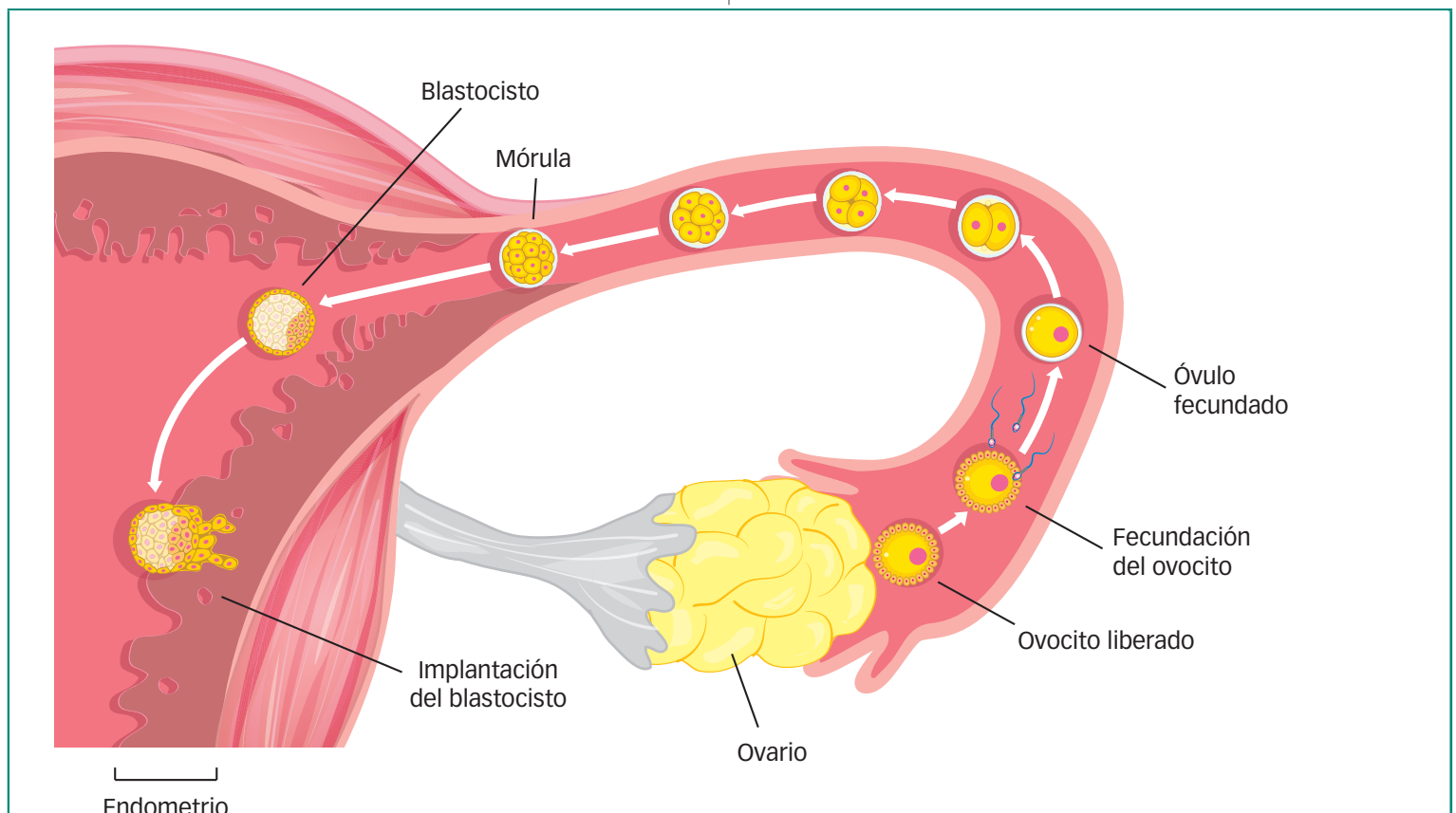


Figura 15.1. Fecundación e implantación.

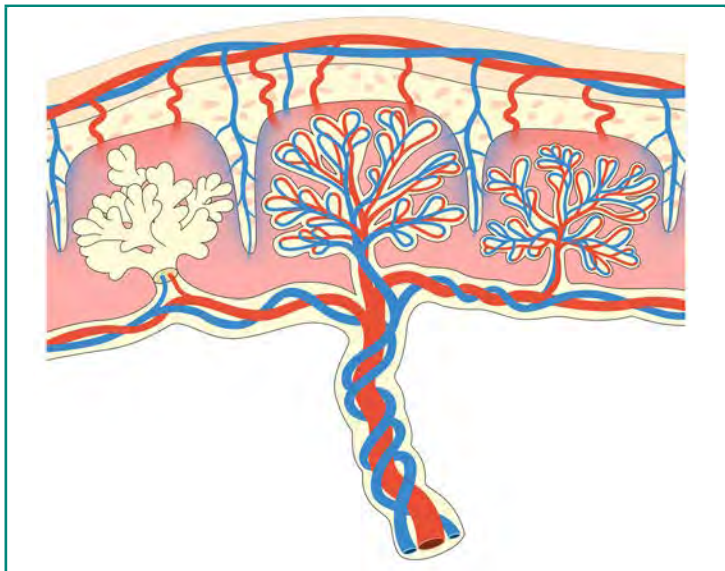


Figura 15.3. Estructura de la placenta.

■ Funciones

Entre las funciones de la placenta destacan las siguientes:

Función de barrera

Evita la comunicación directa entre la circulación materna y la fetal, así como el paso de determinadas sustancias (por ejemplo, la insulina o la heparina).

Transferencia placentaria

La llegada de nutrientes maternos al feto puede producirse por diversos mecanismos:

- Difusión simple (mecanismo utilizado por los gases).
- Difusión facilitada (glucosa).
- Transporte activo (hierro, aminoácidos y vitaminas hidrosolubles).
- Pinocitosis (moléculas de gran tamaño como lipoproteínas o anticuerpos).

Función endocrina

La función endocrina la llevan a cabo una serie de hormonas:

- **Gonadotropina coriónica humana (HCG):** es la hormona encargada de mantener el cuerpo lúteo (acción similar a la LH) durante las primeras semanas hasta que la placenta sea capaz de sintetizar progesterona por sí misma. Se detecta en sangre materna tras la implantación y sus niveles aumentan a lo largo del primer trimestre alcanzando su nivel máximo en la décima semana. Es la hormona utilizada en el diagnóstico de la gestación.
- **Lactógeno placentario (HPL):** estimula la **lipólisis** y disminuye la acción de la insulina, lo que genera una hiperglucemia materna que asegura el aporte de glucosa al feto. Se detecta en sangre a partir del día 5-6 de la posimplantación y va aumentando sus niveles progresivamente a lo largo de la gestación (meseta a las 34-36 semanas). Entre sus otras funciones se encuentran la preparación de la glándula mamaria para la lactancia (aunque con menor importancia que la prolactina) y cierto efecto trófico fetal.

• Hormonas esteroideas:

- **Progesterona:** hasta la semana 10 es producida por el cuerpo lúteo, momento en el cual pasa a sintetizarse por la placenta. Su precursor es el colesterol materno. Entre sus funciones se encuentran:
 - › Desarrollar las **células deciduales** del endometrio.
 - › Reducir la contractilidad del endometrio.
 - › Participar en la nutrición y el desarrollo embrionario en las fases iniciales.
 - › Ayudar a los estrógenos a preparar las mamas.
- **Estrógenos:** el estradiol y la estrona se sintetizan a partir de la dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS), producida por las suprarrenales maternas y fetales. Por su parte, el **estriol** es producido por la placenta a partir de un precursor sintetizado en las glándulas suprarrenales y el hígado fetal. Entre las funciones de los estrógenos se encuentran:
 - › Aumentar el tamaño del útero.
 - › Desarrollar la estructura ductal de las mamas.
 - › Aumentar el tamaño de los genitales externos maternos. Además, se cree que participan en muchos aspectos generales del desarrollo fetal.

Recuerda

- El estriol es producido por la placenta a partir de un precursor (el 16-OH-DHEAS) que requiere del correcto funcionamiento de la glándula suprarrenal y el hígado fetal. Su descenso se ha relacionado con la trisomía 21.

15.3. Modificaciones gravídicas maternas

■ Adaptación cardiovascular

En el embarazo se produce una sobrecarga circulatoria que no suele representar ningún riesgo para una mujer sana, pero que puede suponer un peligro en caso de pacientes cardíopatas.

Volumen vascular: el volumen total y el plasmático crecen durante la gestación alcanzando valores máximos hacia la semana 28-32 (40% superior al valor previo al embarazo).

Presión arterial: disminuye los dos primeros trimestres (valores mínimos hacia la semana 28) y se eleva progresivamente en el tercer trimestre, situándose en los niveles normales de la población general (< 140/90 mmHg). La presión venosa se mantiene constante, salvo en las extremidades inferiores y en la pelvis, donde se ve incrementada por la compresión de la vena cava inferior por el útero grávido.

Resistencia vascular: disminuye debido a la acción relajante de la progesterona sobre el músculo liso vascular.

Posición del corazón: la posición cardíaca se ve afectada por la progresiva elevación del diafragma, lo que produce un desplazamiento hacia adelante,



una horizontalización y una desviación del eje hacia la izquierda. Todo ello desplaza el latido de la punta por fuera de la línea medioclavicular y por encima del cuarto espacio intercostal.

■ Adaptación hematológica

Durante el embarazo también se producen adaptaciones en la sangre.

- **Serie roja:** aumenta la masa eritrocitaria. Sin embargo, el volumen plasmático crece proporcionalmente más que la masa de los hematíes, por lo que se produce una anemia relativa fisiológica por dilución (Hb 11 g/dL).
- **Serie blanca:** se aprecia una leucocitosis leve (hasta 12.000/mm³) que se acentúa durante el parto y el puerperio inmediato. No suele ir acompañada de desviación izquierda.
- **Coagulación:** aumentan la mayoría de los factores de la coagulación (III, VII, VIII, IX y X) así como las plaquetas, lo que determina la hipercoagulabilidad.
- **Reactantes de fase aguda:** como el fibrinógeno o la velocidad de sedimentación globular, que aparecen incrementados.

Recuerda

- Durante el embarazo se produce una situación de hipercoagulabilidad que puede aumentar el riesgo de tromboembolismo pulmonar.

■ Adaptación pulmonar

Se produce un aumento del consumo de oxígeno, así como cierta hiperventilación, lo que conduce a una leve alcalosis respiratoria. En cuanto a los volúmenes pulmonares, disminuye el volumen residual y aumentan el volumen corriente y la capacidad inspiratoria.

■ Adaptación del aparato urinario

Igualmente, los cambios en el aparato urinario durante la gestación son:

- **Cambios anatómicos:** el riñón aumenta de tamaño ligeramente. Se produce una dilatación pieloureteral, más intensa en el lado derecho, que facilita la crisis renoureteral sin litiasis.
- **Cambios funcionales:** se produce un incremento del flujo plasmático renal (mediado por HPL) y del filtrado glomerular de hasta un 40% que ocasiona un aumento de la eliminación de creatinina y urea, con la consecuente disminución de sus niveles plasmáticos. El ácido úrico disminuye ligeramente en la gestación por incremento de su excreción. La glucosa satura el nivel de transporte tubular y puede existir una glucosuria al final de la gestación, sin que exista hiperglucemia.

■ Adaptación del aparato digestivo

Tracto gastrointestinal: en la cavidad bucal, las encías están hiperémicas e hipertróficas, pudiendo producirse en ocasiones épulis, que con frecuencia no regresan tras el parto (Figura 15.4). La salivación es más abundante y más ácida. La progesterona produce la relajación del músculo liso intestinal

cosa que disminuye la motilidad intestinal, favoreciendo el reflujo gastroesofágico, el estreñimiento y la hipotonía vesicular (mayor riesgo de litiasis biliar).

Hígado: se produce un leve aumento del flujo sanguíneo hepático, aunque los cambios fundamentales tienen lugar respecto a la función hepática:

- Incremento de la fosfatasa alcalina hasta 2 veces sus cifras normales.
- Incremento del colesterol.
- Incremento de los triglicéridos.
- Incremento de las globulinas.
- Disminución de proteínas (albúmina y gammaglobulina).
- Disminución de la colinesterasa. No se modifican las transaminasas.



Figura 15.4. Épulis.

Recuerda

- La progesterona disminuye la excitabilidad del músculo liso. A nivel gastrointestinal esto se traducirá en un mayor riesgo de reflujo gastroesofágico y estreñimiento.

■ Cambios metabólicos

Se produce un aumento del 20% del metabolismo basal y del consumo de oxígeno.

- **Primera mitad del embarazo:** situación de anabolismo mediada por la acción de las hormonas esteroideas que facilitan la lipogénesis y la síntesis proteica. La glucemia (sobre todo en ayunas) puede ser algo inferior en este período.
- **Segunda mitad del embarazo:** catabolismo mediado fundamentalmente por la acción antiinsulínica del lactógeno placentario, que favorece la lipólisis y la hiperglucemia. Por otra parte, disminuyen el calcio, el magnesio, el fósforo y el hierro.
- **Aumento de peso:** la mayor parte del peso durante el embarazo no patológico es atribuible al aumento del tamaño uterino y su contenido. Se acepta como incremento ideal 1 kg de peso al mes.
- **Cambios mamarios:** a lo largo de la gestación, los estrógenos y la progesterona preparan la glándula mamaria para su función. La caída de sus niveles después del parto permite el comienzo de la secreción láctea mediada por prolactina.



■ Modificaciones del sistema endocrino

También se producen cambios hormonales durante la gestación:

- **Hipófisis:** se produce hiperplasia e hipertrofia con el consecuente aumento de vascularización. Tiene lugar un incremento de la hormona del crecimiento (GH), la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). La prolactina se eleva progresivamente hasta el parto, momento en el que se produce un descenso brusco de la misma, para volver a incrementarse con el estímulo de la succión del pezón. Los niveles de oxitocina también crecen gradualmente alcanzando niveles máximos durante el parto. La secreción de gonadotropinas FSH y LH está muy disminuida debido a la retroalimentación negativa ocasionada por los altos niveles de estrógenos.
- **Tiroides:** se produce un aumento del tamaño.
- **Páncreas:** hay una hipertrofia e hiperplasia de los islotes de células beta.
- **Suprarrenal:** el cortisol sérico se duplica. Se produce un aumento de la actividad de la aldosterona (secundario a un incremento en la actividad de la renina plasmática).

■ Cambios dermatológicos

Conviene mencionar las estrías gravídicas y las arañas vasculares. También es frecuente la hiperpigmentación de la vulva, el pubis, el ombligo, la línea alba y las areolas. La hiperpigmentación en cara y cuello da lugar al cloasma gravídico (**Figura 15.5**), debido a la estimulación de la MSH mediada por progesterona. Es frecuente observar la hiperplasia glandular sebácea mamaria (tubérculos de Montgomery).



Figura 15.5. Cloasma gravídico.

Bibliografía

- Guyton A, Hall J, Guyton & Hall. Tratado de fisiología médica, Elsevier España, 2016.
- Ariznavarreta-Ruiz C, Tresguerres J. Fisiología humana, McGraw-Hill, 2010.
- Hall, J., & Adair, T. Guyton & Hall. Compendio de fisiología médica, Elsevier, 2012.
- Mulroney S, Myers A. Netter. Fundamentos de fisiología + Student-Consult, 1.ª edición, Elsevier Health Sciences Spain, 2011.
- Tortora G, Derrickson B, Roudinone S. Principios de anatomía y fisiología, 11.ª edición, Panamericana, 2006.

En la realización de este manual han intervenido:

Coordinación del proyecto multidisciplinar:

Sandra León Paraíso, Fernando de Teresa Galván y Fernando de Teresa Mansilla

Coordinación editorial:

Sonia Clavería Irazo

Edición:

Marta García Cortizas y Belén Martín Armand

Corrección:

Mercedes Sacristán Soletto

Ilustración de cubierta:

Txema Martínez Ávila

Ilustración de interior:

Marina Heredia Marcos

Diseño de interiores:

Txema Martínez Ávila y Victoria Rivas Guerra

Algoritmos y otros gráficos:

Óscar Díaz González y Victoria Rivas Guerra

Maquetación:

Óscar Díaz González

Impresión:

Cañizares Artes Gráficas

Material digital:

Adaptación digital:

Óscar Díaz González, Adrián Gutiérrez Álvarez, Juan Carlos Quintero de Teresa y José Antonio Serrano Sánchez

Equipo multimedia:

Cecilia León Paraíso, María López Romero, Daniel Paraíso Frías, Beatriz Parrondo Jiménez y Miriam Rodríguez Paredes

Agradecimientos:

Asier Albarrán Rodríguez, Alba Bernad Sanz, Roxana Cerdá Cosme, Magdalena Espigares Rodríguez, Sergio Mata Redondo, Laura Miño Cifuentes, Laura Ponce Pastor, Vanessa Spranger Hierro y Audrey Carolina Vargas Velasco

